

ENZYMAKTIVITÄTEN IN BIOPSIEMATERIAL
(LEBER, MUSKEL)
VON PATIENTEN MIT
SCHILDDRÜSENFUNKTIONSTÖRUNGEN

HANS-W. SCHNEIDER

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

ENZYMAKTIVITÄTEN IN BIOPSIEMATERIAL (LEBER, MUSKEL)
VON PATIENTEN MIT SCHILDDRÜSENFUNKTIONSTÖRUNGEN *

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
Hans-W. Schneider

aus
München

1972

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
(SFB 51).

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. P.C. Scriba
Prof. Dr. M.M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1972



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODEN	
1.	Klinische Untersuchung	6
2.	PB ¹²⁷ I Bestimmung	10
3.	T ₃ -in vitro-Test	10
4.	Index der freien Schilddrüsenhormone	11
5.	Radiojodspeicherungstest	11
6.	Intravenöse Glucosebelastung	11
7.	Sonstige Laboruntersuchungen	14
8.	Leberblindpunktion	14
9.	Muskelbiopsie	16
10.	Fluorimetrische Bestimmung des Nüchterncortisolspiegels	16
11.	Bestimmung der Proteinbindung von Plasmacortisol	17
12.	Sekretion-Pankreozymin Pankreas- funktions-Test	17
13.	Biochemische Verfahren	18
III.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	
1.	Ergebnisse der klinischen Untersuchung	21
2.	Ergebnisse der Laboruntersuchungen und Funktionsteste	23
a.	Schilddrüsenfunktionsprüfung	26
α)	PB ¹²⁷ I Bestimmung	26
β)	Bestimmung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone	28
γ)	Index der freien Schilddrüsen- hormone	30
δ)	Radiojodspeicherungstest	32
b.	Einfluß der Schilddrüsenfunktions- störung auf die Nebennierenrinden- funktion	34

c. Kohlenhydratstoffwechsel und Schilddrüsenfunktionsstörung	39
α) Intravenöse Glucosebelastung, Glucoseassimilationskoeff. k_G	39
β) Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren	42
γ) Seruminsulinspiegel und Insulin- empfindlichkeitskoeff. I_{eff} .	46
d. Sekretion-Pankreozymin Pankreas- funktions-Test	49
e. Weitere Laborbefunde	58
3. Histologische Befunde an Leberstanz- zylindern	79
4. Enzymaktivitäten in Leberstanzzylindern und Muskelbiopsiematerial	85
a. Enzymaktivitäten in Leberstanz- zylindern	86
b. Enzymaktivitäten in Muskelbiopsie- material	92
5. Diskussion der biochemischen Befunde	94
IV. ZUSAMMENFASSUNG	100
V. LITERATURVERZEICHNIS	103
VI. LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Eine Reihe von Enzymen zeigt eine Beeinflussung durch Schilddrüsenhormone, ohne daß bis jetzt ein einzelner biochemischer Effekt, welcher Klinik und Pathophysiologie der Schilddrüsenüber- und -unterfunktion hinreichend erklären könnte, gefunden wurde. Grundsätzlich lassen sich nach RICHTERICH (143) vier Faktorengruppen unterscheiden, welche den komplexen biochemischen Wirkungsmechanismus Hormon-Enzym-Substrat zu beeinflussen vermögen:

- Übergeordnete Regulationseinrichtungen hormoneller und nervöser Art, einschließlich Regulation über Rückkoppelungsmechanismen.
- Konzentration des Enzyms unter der Beeinflussung durch verschiedene Coenzyme, Aktivatoren oder Inhibitoren.
- Milieufaktoren: dabei spielen pH-Optimum, Temperatur, Osmolarität und Elektrolyte eine Rolle.
- Systemfaktoren: Lokalisation, Permeabilität und Integration multikatalytischer Systeme.

Die Schilddrüsenhormone könnten vermutlich also einerseits über Milieu- und Systemfaktoren durch Änderung der Permeabilitätsverhältnisse im Sinne einer Sofortreaktion, andererseits als Spätreaktion über eine Beeinflussung der Enzymkonzentration durch Störung bzw. Änderung der Eiweißsynthese wirken. Dabei scheinen im wesentlichen die Funktionen des zellulären Energiestoffwechsels betroffen zu werden.

MARTIUS (117) interpretierte den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone analog der Wirkung von Dinitrophenol als Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, wobei die Energiespeicherung trotz gesteig-

gerter Zellatmung gehemmt wird. Diese Entkopplung müßte somit zu Störungen in all jenen Enzymsystemen führen, die ihre Energie aus der oxidativen Phosphorylierung gewinnen. HESS (81) fand dagegen als Sofortwirkung kleiner Schilddrüsenhormondosen eine Steigerung des Sauerstoffbedarfs mit intakter, also vermehrter ATP-Produktion. Gegen die Entkopplungstheorie spricht auch, daß SMITH et al. (168) eine Latenz der Thyroxinwirkung auf Mitochondrien (Mitochondrienschwellung) im Gegensatz zu Dinitrophenol fanden. Andererseits berichtete HOCH (82) über die Steigerung des Entkopplungseffekts durch kleine, subkalorigene Dosen von L-Thyroxin.

Einige der beschriebenen Thyroxinwirkungen sind dosisabhängig (6, 143), wobei niedrige Schilddrüsenhormondosen (33) einen Wechsel in den Beziehungen der mitochondrialen Atmungsenzyme hervorrufen und die Oxidationsvorgänge steigern (34, 82), ohne den Transfer der Energie auf dem Wege assoziierter phosphorylierender Enzyme zu stören; höhere Dosen führen zu einem Entkopplungsmechanismus und damit zu unrationeller Energieausnützung (82, 117). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Frage nach der Beziehung der Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Schilddrüsenhormone und der durch Schilddrüsenhormone hervorgerufenen Mitochondrienschwellung als noch nicht geklärt zu betrachten ist (36, 173).

Die experimentellen Untersuchungen von KADENBACH (94) an Ratten wurden mit hohen Dosen von Thyreoidhormonen durchgeführt, da sich eine kontinuierliche Zunahme des Grundumsatzes mit steigender Dosierung zeigte. Dies sollte nach KADENBACH erlauben, die gefundenen Enzymaktivitätsänderungen rückschließend auf physiologische Verhältnisse interpolierend, zu übertragen. Es zeigten intramitochondrial die Enzyme des Citratcyclus

(Succinat Dehydrogenase, Isocitrat Dehydrogenase), der Atmungskette (Cytochrome) und des Glycerophosphatcyclus (Glycerophosphat Dehydrogenase) eine Steigerung. Extramitochondrial fanden sich für die Enzyme der Glykolyse (Phosphoglucomutase, Glyceraldehyd-3P-Dehydrogenase, Lactat Dehydrogenase), der Gluconeogenese (Glucose-6-Phosphatase), des Glucose-6-phosphat Cyclus (Glucose-6-phosphat Dehydrogenase) und der Cholesterinsynthese (β -Hydroxymethylglutaryl Reduktase) ebenfalls erhöhte Aktivitäten. Bei Umkehr zum hypothyreoten Status lassen sich die beschriebenen Enzymaktivitätsänderungen ebenfalls umkehren, was darauf hindeuten könnte, daß es nur einen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone gibt.

Bei sämtlichen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone hängen die mitgeteilten Ergebnisse im weitesten Umfang von der Dosis der Schilddrüsenhormone ab. Die bei experimentellen Untersuchungen im allgemeinen angewandten Dosen von Schilddrüsenhormonen sind in der Regel zwei oder mehr Zehnerpotenzen höher als der täglichen Hormonausschüttung von hyperthyreoten Patienten entspricht. Somit ist durchaus damit zu rechnen, daß einige der im Experiment gefundenen Schilddrüsenhormoneffekte als toxische Wirkungen nicht auf menschliche Verhältnisse übertragbar sind.

Außerdem muß die Artspezifität der Schilddrüsenhormonwirkung stark berücksichtigt werden, da die durch KADENBACH (94) im Rattenversuch gefundene Aktivitätssteigerung der mitochondrialen Glycerophosphat Dehydrogenase durch Schilddrüsenhormone auf das 20-fache bei den Untersuchungen am Meerschweinchen (132) nicht nachgewiesen werden konnte.

Voraussetzung der Beantwortung der Frage nach Enzymaktivitätsänderungen in Leber- und Muskelbiopsiematerial durch Schilddrüsenhormone bei Patienten mit

Schilddrüsenfunktionsstörungen war eine strenge und vielseitige klinische sowie labortechnische Untersuchung. Nur eindeutig gesicherte Fälle von Hyperthyreosen und Hypothyreosen wurden nach Durchführung schilddrüsenpezifischer Untersuchungsmethoden in die Untersuchungsreihe aufgenommen. Andererseits mußten die Schilddrüsenfunktionsstörung begleitende Stoffwechselanomalien sowie andere Erkrankungen so gut als möglich ausgeschlossen, bzw. in ihrer Wirkung quantitativ erfaßt werden, um eine Fehlinterpretation gefundener Veränderungen zu vermeiden. Um diesem Ziel gerecht zu werden, wurde eine Vielzahl an diagnostischen Maßnahmen durchgeführt, wobei unsere besondere Aufmerksamkeit der aus der Literatur bekannten Minderung der Glukosetoleranz bei Insulinunterempfindlichkeit (3, 4, 7, 25, 37, 52, 72, 75, 89, 98, 101, 112, 113, 116, 123, 124, 138, 149, 164), der Zunahme des biologisch wirksamen Spiegels von nicht proteingebundenem Cortisol im Serum (21, 42, 74, 83, 95, 106, 179) und der Verschlechterung der Bromthaleinexkretionsleistung (6, 67, 111, 128, 130) galt. Für das Vergleichskollektiv wurden stationär aufgenommene Patienten ausgewählt, die keine Störung der Schilddrüsenfunktion aufweisen durften, jedoch klinisch die Indikation zur Leberblindpunktion stellen ließen.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Untersuchungen von BACHMAIER (10) zu ergänzen und zusammenzufassen (siehe Synopsis aller Befunde s.63: Hyperthyreosen Pat. Nr. 1-18, Hypothyreosen Pat. Nr. 1-9, Vergleichskollektiv Pat. Nr. 1-20), sowie durch weitere eigene Untersuchungen möglichst große Kollektive von Hyperthyreosen und Hypothyreosen zu erhalten, um eine statistische relevante Aussage über die Wirkung von Schilddrüsenhormonen beim Menschen im Vergleich zu den bisher gefundenen experimentellen Ergebnissen machen zu können.

Weiterhin sollte versucht werden, einen oder mehrere diagnostische Parameter (z.B. hochsignifikante, spezifische Änderung der Aktivität eines Enzyms in Beziehung zum Schilddrüsenhormonspiegel, klinisch durch Katalogisierung faßbare Schwere einer Schilddrüsenfunktionsstörung im Verhältnis zur aktuellen Höhe der Schilddrüsenhormone) der peripheren Ansprechbarkeit der Schilddrüsenhormone zu finden, die einerseits erlauben sollten, Rückschlüsse auf den pathophysiologischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone beim Menschen zuzulassen und andererseits neue diagnostische Wege eröffnen könnten: Zur Erläuterung letzteren Aspektes sei noch einmal vergleichend auf den ca. 20-fachen Anstieg der m-6DH der Rattenleber durch Schilddrüsenhormone und auf den in der Regel nur zweifach erhöhten Grundumsatz beim thyreotoxischen Patienten verwiesen.

Zusammenfassend war es also das Ziel dieser Zusammenarbeit von Biochemikern, Pathologen und Klinikern, über biochemisch faßbare Enzymaktivitätsänderungen und deren Folgen für den Substratfluß, sowie morphologisch faßbare Änderungen der Zellstruktur und klinisch faßbare Faktoren weiteren Einblick in die Wirkungsweise von Schilddrüsenhormonen zu gewinnen.

II. METHODEN

Die hier vorgelegten Untersuchungsbefunde stammen von Patienten, die sich wegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung in stationärer Behandlung in unserer Klinik befanden.

Das herangezogene Vergleichskollektiv bestand aus ebenfalls stationär aufgenommenen Kranken, die nach klinischer Untersuchung und Laborbefunden keine Schilddrüsenfunktionsstörung aufwiesen. Es wurde weiterhin darauf Wert gelegt, daß kein Diabetes mellitus, keine ausgeprägte Leberfunktionsstörung und keine endokrinologischen Erkrankungen vorlagen.

Alle Patienten erhielten eine Normalkost.

Die Untersuchungen bei Kranken mit Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunktion wurden in z.T. noch völlig unbehandeltem Zustand, z.T. nach Absetzen der Medikation über wenigstens 2 Wochen durchgeführt.

1. Klinische Untersuchung

a) bei H y p e r t h y r e o s e n

Die Anamnese- und Befunderhebung wurde nach einem nach CROOKS (46) modifizierten "Schilddrüsenfragebogen" Abbildung 1 vorgenommen. Hier sind die im wesentlichen auftretenden Beschwerden zusammengefaßt und werden mit einer Bewertungszahl versehen, die definitionsgemäß einen Ausdruck für die Häufigkeit und mehr noch für die Spezifität des jeweiligen Symptoms bei Schilddrüsenüberfunktion darstellt. Die Summe dieser Bewertungszahlen ergibt den "Diagnostischen Index", welcher ein Parameter für die klinische Schwere der Schilddrüsenüberfunktion ist.

Abbildung 1

Nach CROOKS (46) modifizierter Schilddrüsenfragebogen
zur Befunderhebung bei Hyperthyreosen und den Personen
des Vergleichskollektivs verwendet. Die Summe der
Bewertungszahlen ergibt den "Diagnostischen Index".

H y p e r t h y r e o s e

Fragebogen

BESCHWERDEN

Diagnostische
Wertigkeit

Wärmeempfindlichkeit	+5
Kälteempfindlichkeit	-5
Schweißneigung	+3
Durst	+2
Appetitsteigerung	+3
Appetitminderung	-1
Gewichtsabnahme	+3
Gewichtszunahme	-3
häufiger Stuhlgang	+3
Durchfall	+3
Obstipation	-3
Haarausfall	0
"Nervosität"	+2
Ermüdbarkeit	+2
Herzklopfen	+2
Belastungsdyspnoe	+1

BEFUNDE

pos. neg.

Tremor	+2	
motorische Unruhe	+4	-2
Adynamie	+3	-1
Tachycardie > 90/min.	+3	
Puls < 80/min.	-3	
Vorhofflimmern	+4	
RR-Amplitude > 60 mm Hg	+3	
systolisches Herzgeräusch	+2	
warme (feuchte) Hände	+2	-2
kalte Hände	-3	
Struma		
schwirrende Struma	+3	-2
Ophthalmopathie	+2	
Oedeme	0	

DIAGNOSTISCHER INDEX =

b) Bei Patienten des Vergleichskollektivs

Hier wurde zur Befunderhebung ebenfalls der oben geschilderte Schilddrüsenfragebogen verwendet, obwohl er eigentlich nur für die Hyperthyreose Gültigkeit besitzt. Es sollte gezeigt werden, daß die Höhe des "Diagnostischen Indes" von "Normalpersonen" sich wesentlich von Hyperthyreosen unterscheidet.

c) Bei H y p o t h y r e o s e n

Die klinische Untersuchung und Befunderhebung erfolgte bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion mittels eines "Hypothyreosefragebogens" nach BILLEWICS (23). s. Abbildung 2. Hier sind ebenfalls die häufigsten Beschwerden katalogisiert und mit einer Bewertungszahl versehen, die dem Logarithmus der Häufigkeit des Antreffens bei Hypothyreosen im Vergleich zur Häufigkeit bei Normalpersonen entspricht. Die Summe dieser Bewertungszahlen wurde ebenfalls als Index erfaßt.

Abbildung 2

Hypothyreosefragebogen nach BILLEWICS (23)

zur Befunderhebung bei Hypothyreosen verwendet. Die Summe der Bewertungszahlen ergibt den Diagnostischen Index.

HYPOTHYREOSE

Fragebogen

BESCHWERDEN	diagnostische Wertigkeit	
	pos.	neg.
Müdigkeit	0	+2
geistige Verlangsamung	-3	+1
verringertes Schwitzen	+6	-2
trockene Haut	+3	-6
Kälteintoleranz	+4	-5
trockene Haare	-2	+2
Gewichtszunahme	+1	-1
Obstipation	+2	-1
Heiserkeit	+5	-6
Paraesthesien	+5	-4
Schwerhörigkeit	+2	0

BEFUNDE

verlangsamte Bewegungen	+11	-3
raue Haut	+7	-7
kalte Haut	+3	-2
Lidödem	+4	-6
Pulsfrequenz < 60/min.	+4	-4
verlangsamer ASR	+15	-6

Diagnostischer Index =

2. PB¹²⁷I Bestimmung

Schilddrüsenhormone sind im Serum zu über 99 % proteingebunden. Nach Fällung der Serumproteine und alkalischer Veraschung nach BARKER läßt sich der Jodanteil der Schilddrüsenhormone mit Hilfe der Cer-Arsenitreaktion nachweisen (87).

An unserer Klinik wurde des großen Anfalls an Bestimmungen wegen die Methode geringfügig verändert auf den Autoanalyzer übertragen (86). Da die beschriebene Methode streng genommen den gesamten Jodgehalt des Serums erfaßt, nicht aber eine direkte Schilddrüsenhormonbestimmung darstellt, führen jodhaltige Medikamente, Kontrastmittel, Antiovalantien zu falsch hohen PB¹²⁷I Werten. Um diese Störfaktoren bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion möglichst außeracht lassen zu können, bedient man sich des T₃-in vitro-Tests.

3. T₃-in vitro-Test

Die verschiedenen Modifikationen der Trijodthyronin-in vitro-Tests sind indirekte Verfahren zur Ermittlung des Schilddrüsenhormongehalts im Serum. Dabei wird zuerst radioaktives Trijodthyronin mit Serum inkubiert und anschließend Dextran Gel als Adsorbens verwendet. Gemessen wird am Ende der Anteil des markierten Schilddrüsenhormons, der nach der Inkubation noch an Eiweißkörpern gebunden ist und derjenige Anteil, der vom Dextrangel absorbiert wurde, in Prozent der insgesamt zugesetzten Radioaktivität (88, 157, 159). Diese Bestimmungsmethode ist von einer etwa vorhandenen Jodverseuchung unabhängig.

4. Index der freien Schilddrüsenhormone

Multipliziert man den $PB^{127}I$ Wert mit dem jeweilig dazugehörigen Wert des sog. freien T_3 , so ergibt sich der Index der freien Schilddrüsenhormone (79, 80, 88).

5. Radiojodspeicherungstest

Bei diesem Verfahren nützt man die Fähigkeit der Schilddrüse aus, Jodid gegen einen Konzentrationsgradienten zu speichern. Man unterscheidet eine Jodidphase, bei der die initiale Speicherungshöhe in Prozent der verabfolgten Radiojoddosis beurteilt wird, von der Hormonphase, bei der der Radiojodumsatz der Schilddrüse gemessen wird (156, 161).

Die Patienten bekamen morgens zwischen 25 μc - 150 μc ^{131}Jod in wässriger Lösung zu trinken. Nach 6,24 und 48 Stunden wurde die Impulsrate über der Schilddrüse gemessen und mit Hilfe eines Siemens-Nucleographen ein Szintigramm geschrieben, das über Größe und Lage der Schilddrüse Auskunft gab. Die Speicherungsrate sind in Prozenten der verabfolgten ^{131}Jod -Aktivität angegeben.

6. Intravenöse Glucosebelastung

Unter Grundumsatzbedingungen wird 1 ml 50 %ige Glucose-Lösung pro kg Körpergewicht intravenös innerhalb von 2-3 Minuten appliziert (84, 155).

a) Bestimmung des Glucosespiegels

Die Enteiweißung des Serums erfolgt mit Perchlorsäure. Anschließend wird mit Glucosereagenz (Hexokinase, Boehringer) inkubiert und in einem Photometer die Extinktionsänderung gemessen, die der Glucosekonzentration des Serums direkt proportional ist.

b) Bestimmung des Glucoseassimilationskoeffizienten
(k_G -Wert)

Der k_G -Wert gibt die Glucoseelimination aus dem Serum in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit an (48, 155). Er wurde nach folgender Formel mittels einer Olivetti Programma Rechenmaschine für die Blutzuckerwerte der 15. bis 65. Minute bestimmt (51):

$$\begin{aligned}C_t &= c_o \cdot e^{-kt} \\k &= \frac{\ln 2}{T} \\k_G &= \frac{\ln 2}{T} \cdot 100\end{aligned}$$

c) Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren (NFS)

Zur Bestimmung der NFS bedienen wir uns der Methode nach DUNCOMBE, bei der die NFS mit Chloroform extrahiert werden und die Extinktion nach Überführung in einen Kupferkomplex in einem Eppendorf Photometer gemessen wird (49).

d) Bestimmung des radioimmunologisch meßbaren Insulins (IMI)

Die verwendete "Doppelantikörpermethode" (26, 70, 180) bedient sich eines spezifischen Insulinantikörpers. Dabei konkurriert das zu testende Insulin mit dem zugegebenen radioaktiv markierten Insulin um die Bindung am Antikörper. Der unlösliche Insulin-Antikörperkomplex wird gefiltert und im Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen. Aus der gemessenen Radioaktivität kann anhand einer mit bekannter Insulinkonzentration aufgestellten Eichkurve der Seruminsulinspiegel errechnet werden.

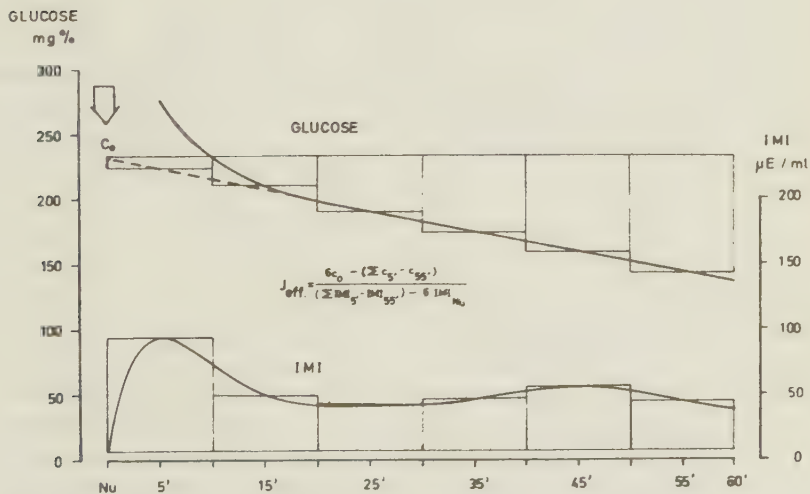
e) Berechnung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten (I eff.)

Der Insulinempfindlichkeitskoeffizient gibt Auskunft über die Glucoseelimination pro Zeiteinheit nach einer intravenösen Glucosebelastung, bezogen auf die jeweilige Höhe des Serum-Insulin-Spiegels (131).

Die Berechnung erfolgte nach der in Abbildung 3 angegebenen Formel (NADEAU).

Abbildung 3

Die Flächenbestimmung zur Berechnung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten erfolgte in Annäherung an die mathematisch exakte Form durch Summation der die Fläche beschreibenden Einzelrechtecke. Die Werte für c_0 und c_5 , wurden graphisch ermittelt.



7. Sonstige Laboruntersuchungen

Es wurden alle Patienten noch folgenden klinisch-chemischen Untersuchungen unterzogen (115):

- a) Differentialblutbild
- b) BKS (Westergren)
- c) Gesamteiweiß (Refraktometer)
- d) Serum-Elektrophorese
- e) Elektrolyte (Flammenphotometer)
- f) Eisen
- g) Transaminasen
- h) Diastase (Serum)
- i) Alkalische Phosphatase
- k) Quickwert
- l) Bilirubin, direkt und indirekt
- m) Bromsulphothaleintest (BST)

Da die Exkretion des BST durch die Leber einer Exponentialfunktion folgt (103) und es aus technischen Gründen manchmal schwierig ist, genau nach 3 Minuten Blut abzunehmen, wird an unserer Klinik die Extinktion des 45'-Wertes als hauptsächliches Kriterium angesehen (normal $< 0,025$). Die Prozentangabe stellt das Verhältnis des 45'-Wertes zum 3'-Wert dar.

8. Leberblindpunktion

Die Leberblindpunktion wurde nach der Technik von MENGHINI (122) mit einer 1,6 mm Punktionsnadel ausgeführt. Die gewonnenen Leberstanzzyylinder (30 - 50 mg) kamen sofort für etwa 5 Sekunden in physiologische Kochsalzlösung, und wurden dann, ihrem Verwendungszweck entsprechend, weiterbehandelt.

a) Auswertung mit Hilfe der Lichtmikroskopie

Die Fixierung erfolgte in 5 % Formol, danach Einbettung in Paraffin, Färbung Hämalaun-Eosin und nach van GIESON. *)

b) Auswertung mit Hilfe der Elektronenmikroskopie

Zur Fixierung kamen die Leberstanzzyylinder in kurz vor der Punktion frisch bereitete 5 %ige gepufferte Glutaraldehydlösung für etwa 24 Stunden. Anschließend wurden die Stanzzyylinder in Epon Kunstharz eingebettet und mit einem Reichert Ultramikrotom (Modell OmU2) geschnitten. Die Kontrastgebung erfolgte mit Uranylacetat und Bleicitrat. Die elektronenoptischen Aufnahmen wurden mit einem Siemens Elmiskop 101 gemacht. **)

c) Auswertung mittels biochemischer Methoden ***)

Der gewonnene Leberstanzzyylinder wurde nach spätestens 10 sec. aus der physiologischen Kochsalzlösung herausgenommen und in einem stark vorgekühlten Gläschen in flüssigem Stickstoff auf -180°C tiefgefroren. Die Aufbewahrung bis zur enzymatischen Analyse über teilweise mehrere Wochen erfolgte in einer Tiefkühltruhe bei einer Dauertemperatur von -43°C .

*)

Für die Unterstützung bei der histologischen Untersuchung danken wir Herrn PD Dr. P. Meister, Pathologisches Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. M. Eder)

**)

Für sein Interesse und die Durchführung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen sind wir Herrn Prof. Dr. W. Vogell, Universität Konstanz, sehr zu Dank verpflichtet.

***)

Für die hervorragende Zusammenarbeit und die freundliche Überlassung ihrer Befunde danken wir Herrn Dr. J. Nolte und Herrn Prof. Dr. D. Pette, Universität Konstanz.

9. Muskelbiopsie *

Nach Rasur und üblicher Desinfektion wurde in Lokalanästhesie aus dem linken oder rechten musc. tibialis ant. etwa 80 - 150 mg Muskelgewebe entnommen, in ein vorgekühltes Gläschen bei -180°C tiefgefroren. Die Aufbewahrung erfolgte wie oben beschrieben bei -43°C .

10. Fluorimetrische Bestimmung des $9^{\circ\circ}$ Cortisolspiegels im Serum mittels einer modifizierten Methode nach MATTINGLY

Die Extraktion des Cortisols aus dem Serum erfolgt durch Zusatz von 10ml Dichlormethan während 20-minütigem Rotieren. Das überstehende Serum wird mit möglichst gerigem Unterdruck abgesaugt und somit eine Trennung der beiden Phasen erreicht. In den zurückgebliebenen Extrakt werden 2ml eisgekühlter 0,1 N NaOH pipettiert. Die Trennung der Phasen NaOH / Dichlormethanextrakt erfolgt in einem Scheidetrichter. Dem gereinigten Dichlormethanextrakt wird nun das Fluoreszenzreagens zugegeben, gemischt und nach Stehenlassen der überstehende Dichlormethanextrakt abgesaugt. In der 80. Minute nach Mischung mit dem Fluoreszenzreagens wird in einem Spektralfluorimeter gemessen und die Werte mittels einer Eichkurve auf Cortisolkonzentrationen pro 100 ml Serum umgerechnet (97,160).

*)

Für die Durchführung der Muskelbiopsie haben wir Herrn Dr. D. Pongratz und Herrn Prof. Dr. F. Mittelbach, II. Medizinische Universitätsklinik München, zu danken.

11. Bestimmung der prozentualen Proteinbindung von
Plasmacortisol mittels Dextrangelfiltration

Cortisol ist im Blut überwiegend proteingebunden. Im Gegensatz zum Gesamtplasmacortisol unterliegt die Bindungskapazität des cortisolbindenden Globulins (CBG) keinen tageszeitlichen Schwankungen. Plasma wird mit einer Tracerdosis ^3H - Cortisol inkubiert und über Dextrangelsäulen (Sephadex G 10) mit 0,01 N Na-Phosphatpuffer eluiert. Die Extraktion des Cortisols aus der Fraktion des Eluats, welche die Plasmaproteine enthält, erfolgt mit Dichlormethan in einem Rotor bei 40 U/min. Der verbleibende Dichlormethanextrakt wird unter Vakuum zur Trockene eingeengt und dann in 15 ml Szintillationsgemisch (PPO + POPOP in Toluol) in einem Tricarb-liquid-Szintillationsspektrometer, Modell 3003, der Fa. Packard Instr. gezählt. Die Aktivität entspricht dem proteingebundenen Cortisolanteil im Plasma (28, 83).

12. Sekretin-Pankreozymin Pankreasfunktionstest

Um die Funktion des exokrinen Pankreas beurteilen zu können, muß das Duodenalsekret, möglichst nicht durch gastrische Ausscheidungen verunreinigt, gewonnen werden. Hierzu wird dem nüchternen Patienten eine doppelläufige, kontrastgebende Dreillingsonde so eingeführt, daß die Sondenspitze die duodenale C-Schlinge ausfüllt. Da die richtige Sondenlage über die gesamte Versuchsdauer von etwa 2 1/2 Stunden außerordentlich wichtig ist, wurde sie nach 1 Stunde nochmals röntgenologisch kontrolliert. Magensaft und Duodenalsekret werden nach Applikation der Sonde getrennt mit einem Druck von 500 mm Wassersäule abgesaugt (63, 170).

Nach 20 Minuten Nüchternsekretion wird 10 ml Blut abgenommen und daraus der Serumlipasespiegel bestimmt (177). Dabei wird das Serum mit einer Olivenöl-Emulsion während

4 Stunden bei 37°C und pH 8,0 inkubiert und die Menge der durch die Lipaseaktivität freigesetzten Fettsäuren nach Extraktion mit Natronlauge titrimetrisch bestimmt.

Nach gemeinsamer i.V. Injektion von 1E/kg Sekretin und 1E/kg Cholezystokinin-Pankreozymin tritt eine Steigerung der gesamten Pankreassekretion und eine Gallenblasenkontraktion auf, die durch den Anstieg des Bilirubingehaltes im Duodenalsaft zum Ausdruck kommt.

Die Duodenalsaftproben werden jeweils in 20-minütigen Fraktionen gesammelt. Nach 60 Minuten wird ein zweiter Reiz (=Maximalreiz) mit wiederum 1E/kg Sekretin und 1E/kg Cholezystochinin-Pankreozymin und zusätzlicher intaduodener Gabe von 6g Trockengalle (Fel- Tauri, Fa. Kali Chemie) in 20 ml Wasser gelöst, gegeben. Das produzierte Duodenalsekret wird wieder jeweils in 20-minütigen Fraktionen gesammelt und eisgekühlt. Neben der Volumenmessung der einzelnen Fraktionen wurde der Bikarbonatgehalt (162), der Amylase- und Lipasegehalt, und der Trypsingehalt nach der Methode von ROMAN und FAVILLA (145) im Duodenalsaft bestimmt.

13. Biochemische Verfahren

Die Gewebeextraktion und Messung der Enzymaktivitäten setzt gerade bei Leberstanzzyllindern mit einem Frischgewicht von nur 30 - 50 mg spezielle Techniken und Verfahren voraus, die von Herrn Dr. J. NOLTE, Universität Konstanz entwickelt wurden. Bei Gewebsmengen unter 30 mg wurden mehrere Zylinder gepoolt. Die Präparation wurde bei +4°C durchgeführt.

a) Gewebepräparation der Leberstanzzyllinder

Die Gewebeextraktion der gewonnenen und sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefrorenen Leberstanzzyllinder

wurde nach einer standardisierten Methode (132, 135) durchgeführt. Die Homogenisierung der eingewogenen Gewebsmenge wurde durch achtmalige 10 sec. dauernde Ultrabeschallung (Sonifier, Branson Instr.), bei dauernder Kühlung in einer Eis-Salz Lösung erreicht. Anschließend wurde die aufgeschlossene Gewebprobe 20 Minuten lang bei 144000 g zentrifugiert (Rotor 50 Ti).

b) Gewebspräparation des Muskelbiopsiematerials

Die Gewebeextraktion des Muskels (18) erfolgte nach Aufnahme in 19-faches Volumen von 0,1M Phosphatpuffer, pH 7,2 , und 5mM Mercaptoäthanol mit einem Polytron PT 10 (Fa. Kinematic, Luzern) in viermal 30 sec. Intervallen mit jeweils 30 sec. Pause. Während der Aufschließung wurde die Probe in einer Eis-Salz Lösung gekühlt. Die aufgeschlossene Gewebprobe wurde anschließend 20 min. lang bei 144000 g (Spinco Ultrazentrifuge, Modell L-50, Rotor 50 Ti) zentrifugiert. Das Sediment wurde im Verhältnis 1:15 in 0,5 M Phosphatpuffer (pH 7,2) durch 4 sec. dauernde Ultrabeschallung (Sonifier, Branson Instruments) resuspendiert.

c) Enzymaktivitätsbestimmungen

Die Enzymaktivitätsbestimmungen erfolgten direkt im Anschluß an die Extraktion der Gewebeproben nach genau standardisierten Methoden (18, 30, 31, 38, 100, 132).

Von den Stoffwechselwegen Glykogenolyse, Glykolyse, Gluconeogenese, Glycerin 1-P Cyclus, Citratcyclus (mit Nebenwegen), Fettsäureoxidation und Atmungskette wurden folgende Enzyme gemessen:

Aspartat Aminotransferase	AAT (E.C. 2.6.1.1)
Carnitin Acetyltransferase	CAT (E.C. 2.3.1.7)
Citrat Synthase	CS (E.C. 4.1.3.7)
Glucokinase	GK (E.C. 2.7.1.2)
Glutamat Dehydrogenase	GluDH (E.C. 1.4.1.2)
(mitochondr.) Glycerophosphat Dehydrogenase	m-GDH (E.C. 1.1.99.5)
(extramitochondr. NAD spezifische)	
Glycerol 3-P Dehydrogenase	c-GDH (E.C. 1.1.1.8)
Glucose 6-P Dehydrogenase	G6 PDH (E.C. 1.1.1.49)
Hexokinase	HK (E.C. 2.7.1.1)
Hexosediphosphatase	HDP-ase (E.C. 3.1.3.11)
3-Hydroxyacyl- CoA Dehydrogenase	HAD (E.C. 1.1.1.35)
NADP Isocitrat Dehydrogenase	IDH (E.C. 1.1.1.42)
Lactat Dehydrogenase	LDH (E.C. 1.1.1.27)
Malat Dehydrogenase	MDH (E.C. 1.1.1.37)
NADP Malat Dehydrogenase	ME (E.C. 1.1.1.40)
Phosphoenolpyruvat Carboxykinase	PEP-CK (E.C. 4.1.1.32)
Phosphoglucomutase	PGM (E.C. 2.7.5.1)
Phosphorylase	PH (E.C. 2.4.1.1)
Succinat Dehydrogenase	SDH (E.C. 1.3.99.1)
Triosephosphat Dehydrogenase	TPDH (E.C. 1.2.1.12)

d) Proteinbestimmung

Lösliches Protein der Überstandsfraction, sowie unlösliches Protein der Sedimentsfraction wurde mit der Biuret Methode bestimmt (24).

e) Elektrophorese

Zur Trennung der Isoenzyme der Hexokinase (HK) wurde die Elektrophorese mit 1% Agarose in 20mM Natriumbarbitalpuffer und 5mM Mercaptoäthanol bei pH 8,4 (6V/cm) und 3°C durchgeführt (96, 100).

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN

Die hier durchgeführte Untersuchungsreihe hatte zum Ziel, nach einer vorläufigen Zusammenfassung der Befunde und Ergebnisse von BACHMAIER (10) dieses Projekt mit einem zahlenmäßig größeren Kollektiv von eindeutig gesicherten Hyperthyreosen ($N = 31$), Hypothyreosen ($N = 15$) und Vergleichspersonen ($N = 27$) einer abschließenden Beurteilung zugänglich zu machen.

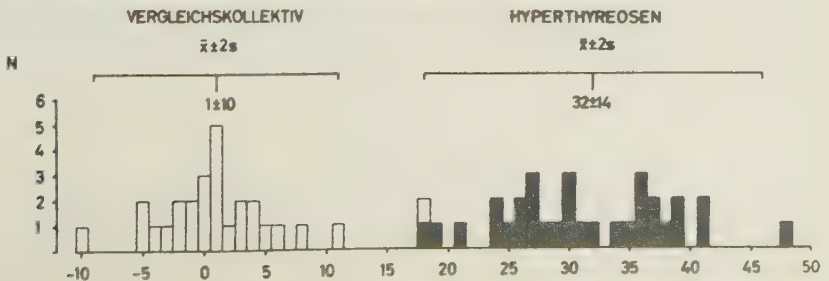
Es sollte ferner überprüft werden, ob zwischen dem klinisch faßbaren Schweregrad der Erkrankung und einer Änderung der Enzymaktivitäten in Leber- und Muskelbiopsien eine Korrelation herzustellen war. Weiterhin sollte versucht werden, mittels der hier erzielten Ergebnisse einen Beitrag zum Verständnis des Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone im Zellmetabolismus zu geben.

1. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Es wurde bei jedem Patienten sorgfältig die Anamnese erhoben und die klinische Untersuchung durchgeführt. Wie im Methodenkapitel beschrieben, wurden Beschwerden und Symptome in einem Schilddrüsenfragebogen erfaßt und daraus der "Diagnostische Index" errechnet.

Abbildung 4

Einzelwerte und 2s-Bereich des Diagnostischen Index bei Hyperthyreosen und dem Vergleichskollektiv



Der Mittelwert bei Hyperthyreosen betrug +32, bei einem Streubereich von +18 - +48. Für das Vergleichskollektiv ergab sich ein Mittelwert von +1 bei einem Streubereich von -10 - +18. Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung. Daraus läßt sich allgemein schließen, daß mit Hilfe des Schilddrüsenfragebogens eine ausreichend genaue Möglichkeit besteht, bereits bei Befunderhebung klinisch eine Hyperthyreose von einer Euthyreose zu trennen. Die Wahrscheinlichkeit beträgt 95 %, daß bei einem Diagnostischen Index unter +18 keine Hyperthyreose vorliegt. Der Analogieschluß ist nicht zulässig, da sich bei vegetativ gestörten Patienten oftmals hohe Werte des Diagnostischen Index nachweisen lassen, ohne daß eine Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt (161).

Die Befunderhebung bei Hypothyreosen nach dem Hypothyreosefragebogen (s. Methoden) ergab einen Mittelwert des Index von +10 bei einer Streubreite von -22 bis +55. Bei Betrachtung des Hypothyreosefragebogens Abb. 2 fällt auf, daß Symptome wie Müdigkeit, geistige Verlangsamung, trockene Haare mit Wert Null oder sogar negativ eingestuft werden, obwohl sie doch praktisch immer bei Hypothyreosen gefunden werden.

Sie sind jedoch in anderen Fällen ebenso üblich, und können daher durchaus zu den Beschwerden zählen, über die ein euthyreoter Patient klagt (23). Die Befunde "verlangsamte Bewegung" und "verlangsamter ASR" werden mit +11 bzw. +15 Punkten bewertet, weil diesen Symptomen nach BILLEWICS (23) ein großer differentialdiagnostischer Wert zukommt (121). Da jedoch beide Symptome, sowohl "verlangsamte Bewegungen" als auch "verlangsamter ASR" (bei uns ohne Reflexzeitmessung) durchaus subjektiv interpretierbare Befunde sind (142) und nur die Wahlmöglichkeit zwischen positiv und negativ besteht,

resultieren absolute Indexschwankungen um +14 im erstgenannten, und um +21 im zweiten Fall. Damit ergibt sich die Folgerung, daß die Anwendung dieses Hypothyreosefragebogens zur Abtrennung von Hypothyreose und Euthyreose nur sehr begrenzten Wert besitzt (15, 129). In den von uns untersuchten Hypothyreosen zeigte ein einziger einen stark verlangsamten ASR, alle anderen waren im subjektiven Norm- oder Grenzbereich.

Unser untersuchtes Krankengut ist außerdem zahlenmäßig zu klein, um statistisch brauchbare Aussagen über die Gültigkeit des Hypothyreose-Index machen zu können (16).

2. Ergebnisse der Laboruntersuchungen und Funktions- teste

Die hier zur Anwendung gebrachten Untersuchungsverfahren sollten eine möglichst vollständige und breitgefächerte Rasterung und damit Differenzierungsmöglichkeit bieten, den hyperthyreoten und hypothyreoten Zustand von der Euthyreose zu trennen. Außerdem versuchten wir durch diese Untersuchungsreihe, die in der Literatur teilweise sich stark widersprechenden Befunde und Ergebnisse zu klären.

Die erste Gruppe von Untersuchungsmethoden befaßte sich mit der direkten Beurteilung des Schilddrüsen-funktionszustandes. Hierzu wurde der Radiojodspeicherungstest herangezogen, der im bayerischen Jodmangelgebiet erheblich von den sonst üblichen Werten bei euthyreoten Patienten abweichen kann (79,80,141,158).

Weiterhin wurde mit der Bestimmung des $PB^{127}I$ und des T_3 -in vitro-Tests die aktuelle Höhe des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut erfaßt. Durch Multiplikation dieser beiden Parameter ergibt sich der "Index der freien Schilddrüsenhormone", der nach unserer Auffassung den biologisch aktiven Bluthormonspiegel am besten beschreibt (s. Methoden). Der Normalbereich gesunder Personen beträgt an unserer Klinik 0,99 - 2,85.

Die Zuordnung zu den drei Untersuchungsgruppen erfolgte bei allen Patienten nach klinischem Bild und den durch diese Untersuchungen gewonnenen Befunden.

Eine Reihe von Laborbestimmungen beschäftigten sich mit der Nebennierenrindenfunktion bei Schilddrüsenstörung (21, 42, 74, 83, 95, 106, 179). Die Abnahme der Serumproteinbindung von Cortisol bei Hyperthyreosen vermehrt den biologisch wirksamen, freien Cortisolanteil. Dies scheint neben der Steigerung der Cortisolsekretionsraten (95) ein führender Befund zu sein.

Der Kohlenhydratstoffwechselstörung bei Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunktion (50) wurde genaue Beachtung geschenkt. Die in der Literatur beschriebene Minderung der Glucosetoleranz sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Glucoseapplikation wurde überprüft. Bei den von uns durchgeführten i.V. Glucosebelastungen mit Berechnung des Glucoseassimilationskoeffizienten k_G konnte dieser Befund voll bestätigt werden (7, 25, 52, 89, 98, 101). Außerdem wurden aus den während der Belastung gewonnenen Blutproben die Seruminsulinspiegel bestimmt,

um den in der Literatur gemachten Angaben über eine Insulinunterempfindlichkeit bei Hyperthyreosen nachzugehen (3, 4, 37, 72, 75, 112, 113, 116, 123, 124, 138, 149, 164). Parallel dazu wurde der Spiegel der nicht-veresterten Fettsäuren erfaßt und die Bewertungsmöglichkeit durch die Ermittlung des Zeitpunkts des NFS - Nadir erhöht (29, 57, 71, 114, 119, 140, 150, 151, 155).

Über Änderungen einer Reihe von klinisch-chemischen Befunden bei Schilddrüsenfunktionsstörung finden sich mannigfaltige Angaben in der Literatur. Wir schenken der Höhe des Serumcholesterinspiegels, der Transaminasen, der alk. Phosphatase sowie der Bromthaleinsekretionsleistung besondere Aufmerksamkeit (53, 59, 64, 69, 78, 90, 127, 146, 148, 167, 169).

Die Durchführung des Sekretin-Pankreozymin Stimulationstestes war mit der Fragestellung verknüpft, ob nicht durch die bei Schilddrüsenüberfunktion oder -unterfunktion vorliegende Erhöhung oder Erniedrigung des Grundumsatzes bzw. der metabolischen Aktivität eine Änderung der exkretorischen Sekretionsleistung des Pankreas verknüpft sei (181). Das Symptom "Durchfall", sehr häufig von Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion, bzw. "Obstipation", von Hypothyreosen geklagt, spräche für die Möglichkeit einer Beziehung des exkretorischen Pankreas zur Schilddrüsenhormonstörung.

Diese außerordentlich sorgfältige und aufwendige Befunderhebung diene einerseits dem Studium der Veränderungen bei Schilddrüsenfunktionsstörung, andererseits aber sollte ausgeschlossen werden, daß zufällige oder bisher nicht entdeckte Stoffwechselanomalien Ursachen für die gefundenen Änderungen der Enzymaktivitäten im Leber- und Muskelbiopsiematerial wären.

a. Schilddrüsenfunktionsprüfung

α) PB¹²⁷I Bestimmung

Diese Methode erfaßt chemisch den gesamten Jodgehalt des Serums und stellt somit keine direkte Schilddrüsenhormonbestimmung dar. Die Störfaktoren, die zu falsch hohen, bzw. zu falsch niedrigen Werten führen, liegen an den, zu diagnostischen Zwecken (z.B. Gallengangs-kontrastdarstellung, Ausscheidungs-pyelogramm) verabreichten Kontrastmittel, die über Monate bis zu einem Jahr die Bewertung des PB¹²⁷I Spiegels unmöglich machen. Ebenso sind jodhaltige Medikamente, oft lange vor Klinkaufnahme eingenommen, die Ursache (25, 161).

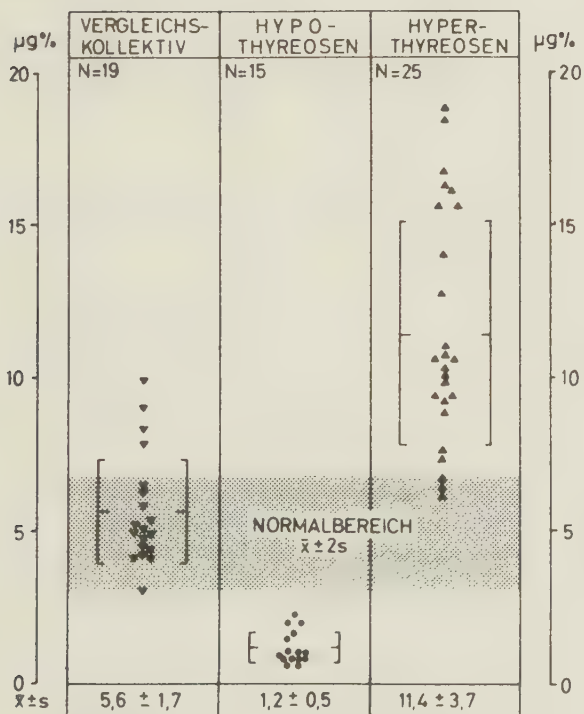
Bei den von uns untersuchten Hyperthyreosen waren die PB¹²⁷I Werte in 20 %, beim Vergleichskollektiv in 35 % der Fälle aus einem der obengenannten Gründen nicht zu verwerten.

Kann man anamnestisch klären, daß keiner dieser Störfaktoren vorhanden ist, so stellt man die Höhe des PB¹²⁷I Wertes ein zuverlässiges Kriterium zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion dar.

Abbildung 5

PB¹²⁷I-Werte bei den Personen des Vergleichs-
kollektives, den Hypothyreosen und Hyperthyreosen

PB¹²⁷I



Wie aus Abb. 5 ersichtlich, liegt der Mittelwert des $PB^{127}I$ bei Hyperthyreosen bei $11,4 \mu g\%$, der der Hypothyreosen bei $1,2 \mu g\%$ und der des Vergleichskollektivs bei $5,6 \mu g\%$. Die statistische Auswertung mittels des t-Testes ergab hohe Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0.0005$).

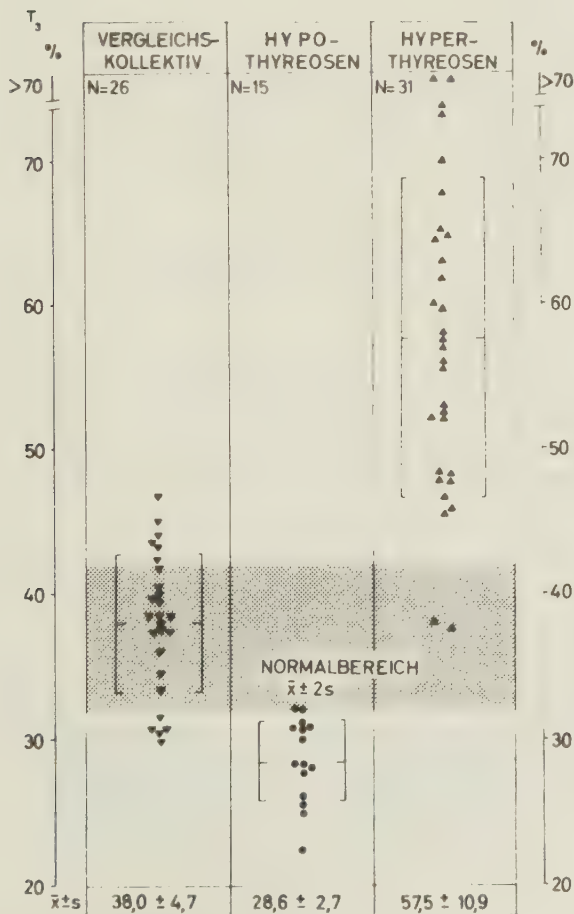
Zur Erklärung für die teilweise erhebliche Streuung der $PB^{127}I$ Werte beim Vergleichskollektiv (25 % der Werte liegen außerhalb des an unserer Klinik ermittelten 2s-Bereiches von $3,1 \mu g\%$ - $6,8 \mu g\%$ für Schilddrüsengesunde) müssen einerseits okkulte, nicht mehr klärbare Jodverseuchung, andererseits Begleiterkrankungen mit Veränderung des $PB^{127}I$ Wertes angenommen werden.

β) Die Bestimmung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone

Wie im Kapitel Methoden erläutert, wurde die Dextran-gelfiltration zur Bestimmung des sog. freien T_3 verwendet. Mittels dieses T_3 -in vitro-Testes erhält man den dextrangebundenen Anteil der Schilddrüsenhormone und nicht den wahren serumproteingebundenen Teil. Bei diesem Test sind Fehlermöglichkeiten durch Erkrankungen und Medikamente (Ovulationshemmer), die die Serumproteinbindung verändern, gegeben. Jodverseuchungen jedoch gehen in diese Bestimmungsmethode nicht ein (161).

Abbildung 6

T₃-in-vitro-Test bei den Personen des Vergleichs-
kollektivs, den Hypothyreosen und Hyperthyreosen



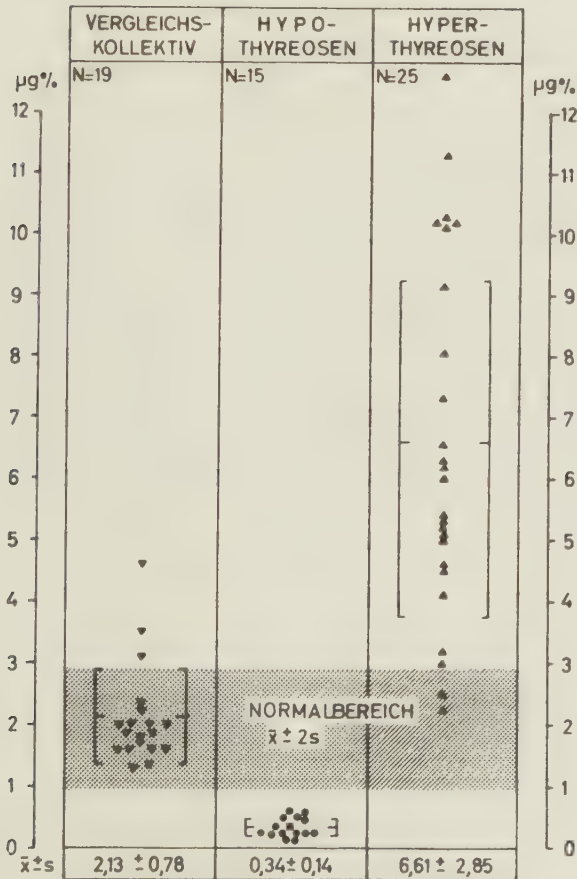
Aus Abb. 6 ersichtlich, liegt der Mittelwert des sog. freien T_3 der von uns untersuchten Hyperthyreosen bei 57,5 %, bei Hypothyreosen bei 28,6 % und beim Vergleichskollektiv bei 38,0 %. Die Signifikanzberechnung mit Hilfe des t-Testes ergab hoch signifikante Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Gruppen ($p < 0,0005$). Die T_3 Werte des zur Untersuchung herangezogenen Vergleichskollektivs lagen (42 % der Fälle) außerhalb des an unserer Klinik bestimmten 2s Bereichs von 32 % - 42 % bei Schilddrüsengesunden. Die Erklärung hierzu muß wohl in unspezifischen Begleiterkrankungen zu suchen sein, die das sog. freie T_3 zu ändern vermögen (161).

γ) Index der freien Schilddrüsenhormone

Multipliziert man den Wert des sog. freien T_3 mit dem absoluten Schilddrüsenhormongehalt $PB^{127}I$, so errechnet sich der Index der freien Schilddrüsenhormone. Dieser Index gibt die Höhe des biologisch wirksamen Schilddrüsenhormongehalts im Serum wieder, und scheint demnach ein guter Parameter für die periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone zu sein. Abb. 7 zeigt, wie deutlich sich die Mittelwerte des Index der freien Schilddrüsenhormone bei Hyperthyreosen 6,61 $\mu g\%$, bei Hypothyreosen 0,34 $\mu g\%$ und beim Vergleichskollektiv 2,13 $\mu g\%$ unterscheiden. Es ergaben sich wie bei der Bestimmung des $PB^{127}I$ und beim T_3 in-vitro-Test hohe Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,0005$).

Abbildung 7

Index der freien Schilddrüsenhormone bei den
Personen des Vergleichskollektivs, den Hypo-
thyreosen und Hyperthyreosen



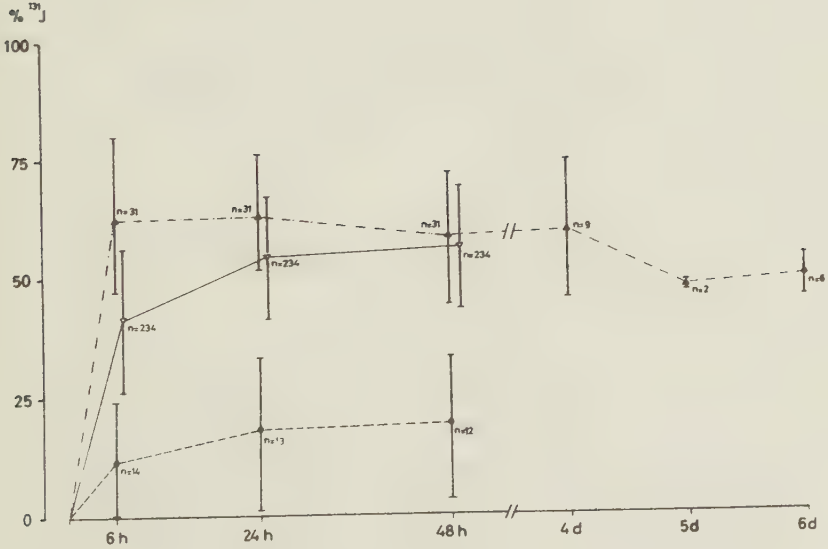
Der Versuch, bei Hyperthyreosen den Index der freien Schilddrüsenhormone mit dem "Diagnostischen Index", also dem katalogisierten, klinisch faßbaren Erscheinungsbild der Schilddrüsenüberfunktion zu korrelieren, führte zu keiner Signifikanz. Dies bedeutet also, daß die klinisch imponierende "Schwere" einer Schilddrüsenüberfunktion keinen Schluß auf die aktuelle Höhe der humoralen Schilddrüsenhormonkonzentration zuläßt.

5) Radiojodspeicherungstest

Abb. 8 zeigt die graphische Darstellung der bei den einzelnen Patienten über der Schilddrüse gemessenen Aktivitäten in % der zugeführten ^{131}J Dosis. Die Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion lassen während der ersten 6 Stunden die bekannte Jodraffung erkennen, mit praktisch bis zu 24 Stunden gleichbleibend hohen Spiegeln und darauffolgendem langsamen Abfall der Aktivität. Die hypothyreoten Patienten zeichnen sich durch wesentlich verlangsamte Jodaufnahme in den ersten 6 Stunden aus, doch eine weitere Anreicherung des ^{131}J ods in der Schilddrüse erfolgt im Verlaufe von 24 Stunden.

Abbildung 8

^{131}J -Speicherung der Schilddrüse bei Hyperthyreosen ($\blacktriangle$), Hypothyreosen ($\bullet$) und Patienten mit nicht vergrößerter Schilddrüse (∇) aus HEINZE et al. (73) übernommen.



Da die Radiojoduntersuchung einer ausdrücklichen Indikationsstellung bedarf und wir die als Vergleichspersonen ausgewählten Patienten nicht ohne Grund einer Radiojodbelastung unterwerfen wollten, wurden in der Abb. 8 die Speicherungsraten von Patienten ohne vergrößerte Schilddrüse aus HEINZE et al. (80) übernommen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich bei den hier zur Untersuchung gelangten Fällen von Schilddrüsenüberfunktion und -unterfunktion um klinisch eindeutige Hyperthyreosen und Hypothyreosen handelt. Die Sicherung der Diagnose erfolgte durch die Befunde der aufgeführten schilddrüsen-spezifischen Untersuchungsmethoden. Naturgemäß wurden keine Patienten mit extremer Schilddrüsenüberfunktion (Thyreotoxikose) oder -unterfunktion in diese Untersuchungsreihe aufgenommen; diese wurden einer sofortigen Therapie zugeführt.

b. Der Einfluß der Schilddrüsenfunktionsstörung auf die Nebennierenrindenfunktion

Die Nebennierenrindenfunktion wurde bei allen Patienten durch Messung des 9⁰⁰-Nüchtern-Cortisols, sowie durch die Bestimmung der Bindung von Cortisol an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration geprüft. Zwei Plasmaproteinkomponenten sind für die Cortisolbindung neben der geringen Bindungsfähigkeit der Erythrozyten im wesentlichen verantwortlich: Cortisol-bindendes Albumin (CBA) und Cortisol-bindendes Globulin (CBG), wobei das CBG bei relativ niedrigen Cortisolkonzentrationen bereits Sättigung erreicht, aber eine etwa 7000-fach größere Affinität zu Cortisol als CBA aufweist (21).

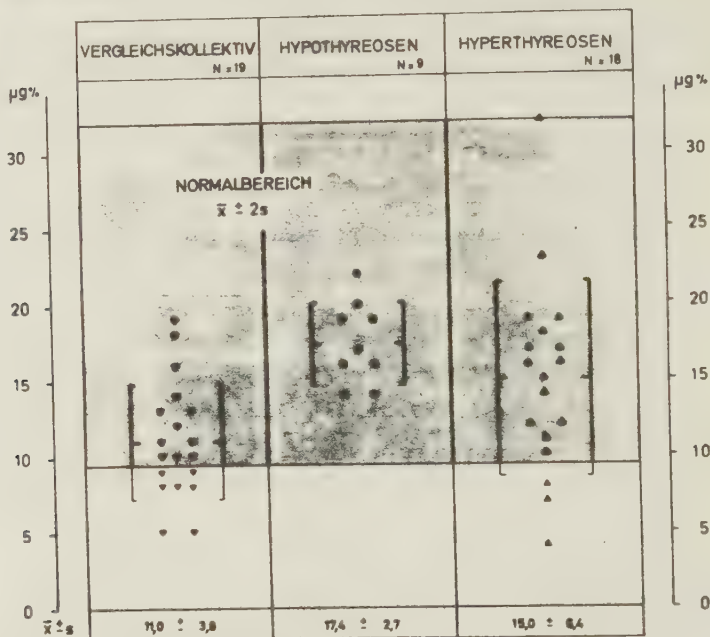
Die Dextran-Gel-Filtration hebt durch Äquilibrierung die schwache Bindung von Cortisol an CBA auf, so daß hier nur die CBG Bindung eingeht (83). Die fluorimetrische Messung des 9⁰⁰-Nüchtern Cortisols erfaßt sowohl freies als auch gebundenes Cortisol; aus dem Vergleich der Werte dieser beiden Bestimmungsmethoden kann somit auf den freien, biologisch aktiven Cortisolanteil geschlossen werden.

Wie aus der Literatur bekannt ist (95, 42), zeigen Hyperthyreosen erhöhte Cortisolspiegel. Eine Erklärung dieser Erhöhung der Cortisolspiegel liegt in der Annahme vermehrten peripheren Abbaus des Cortisols in inaktive Metabolite und dadurch entstehender Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (42). Die Versuche von WILBER (179) zeigen, daß durch Glukokortikoidgabe eine Reduzierung der TSH-Sekretion eintritt, wobei dieser Effekt offenbar auf suprahypophysärer Ebene gesteuert wird; damit käme eine Verminderung der Hormonsynthese in der Schilddrüse zustande. LIULKA (106) berichtet über eine Verminderung der Ausscheidung der Abbaustufen von Glukokortikoiden bei Hyperthyreosen. Eine mögliche Erklärung scheint die bei besonders langer Erkrankungsdauer entstehende relative Nebennierenrindeninsuffizienz zu sein.

Abbildung 9 zeigt die Spiegel des 9⁰⁰-Nüchtern-Cortisol bei den untersuchten Patientengruppen, übernommen aus BACHMAIER (10).

Abbildung 9

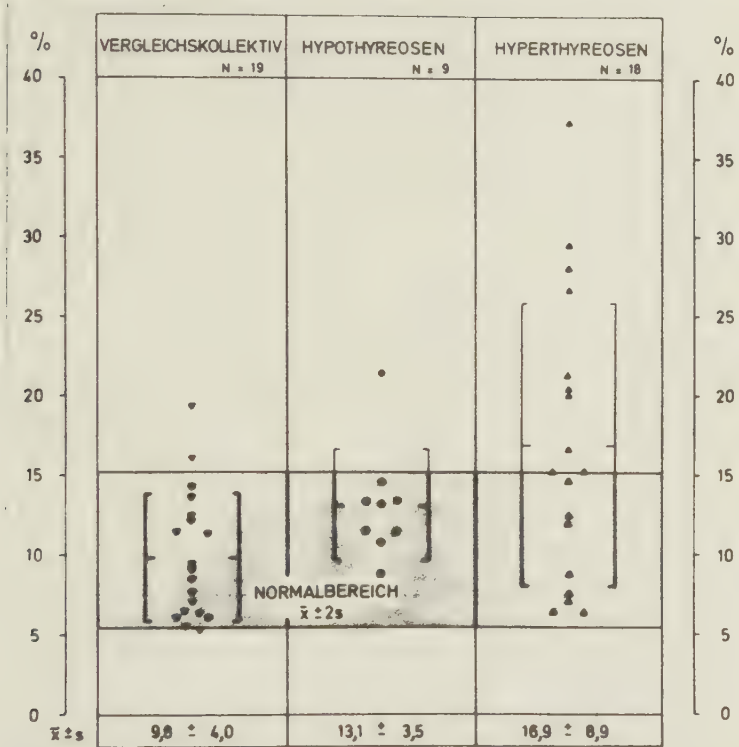
9⁰⁰-Nüchtern-Serumcortisolspiegel bei den Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen, übernommen aus BACHMAIER (10)



Hier konnte eine signifikante Erhöhung der Serumcortisolspiegel bei Hypothyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv gefunden werden. Unsere Untersuchungen können diesen Befund nicht bestätigen; die Hypothyreosen (N=6) hatten einen etwas niedrigeren 9⁰⁰-Nüchtern-Cortisolspiegel ($19,6 \text{ µg\%} \pm 5,4 \text{ µg\%}$) als das Vergleichskollektiv (N=7) ($20,4 \text{ µg\%} \pm 4,9 \text{ µg\%}$). Die hyperthyreototen Patienten (N=12) wiesen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv leicht erhöhte Werte ($21,6 \text{ µg\%} \pm 3,8 \text{ µg\%}$) auf. Die 9⁰⁰-Nüchtern-Cortisolwerte aller drei Untersuchungsgruppen liegen jedoch im Normalbereich nebennierengesunder Personen (9 - 32 µg%).

Abbildung 10

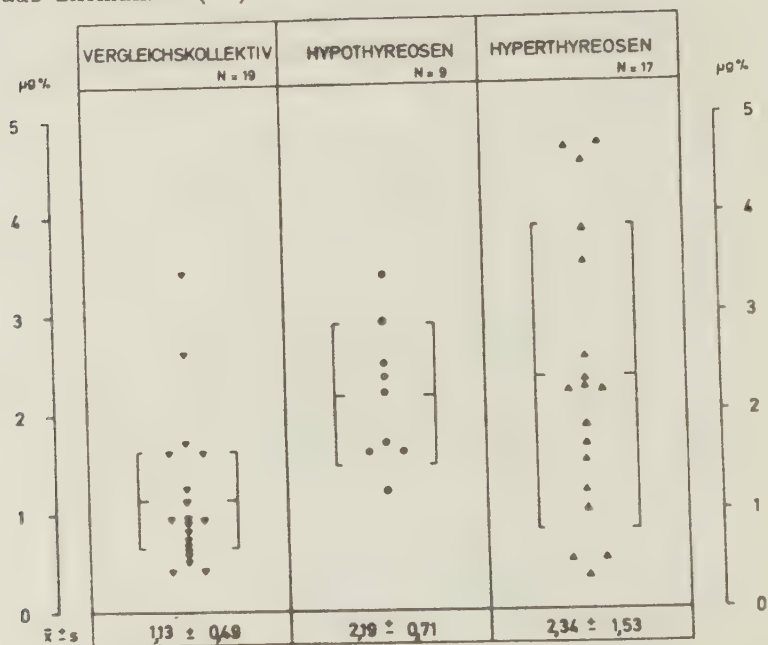
Serumproteinbindung von ^3H -Cortisol bei den Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen, nach BACHMAIER (10)



BACHMAIER (10) konnte eine signifikante Verminderung der Bindung von ^3H -Cortisol an Serumproteine, wie Abb. 10 zeigt, bei Hyperthyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv feststellen; d.h. Hyperthyreosen weisen einen erhöhten Spiegel an sog. freien ^3H -Cortisol auf (Normalbereich 18-31 %). - Unsere Ergebnisse zeigen zwar ebenfalls etwas höhere Werte des ^3H -Cortisolspiegels bei Hyperthyreosen ($27,0 \% \pm 4,6 \%$) als beim Vergleichskollektiv ($26,5 \% \pm 4,2 \%$), jedoch ließ sich keine Signifikanz sichern. Die in der Literatur mitgeteilte Tendenz zur Erhöhung der Serumproteinbindung von ^3H -Cortisol bei Hypothyreosen (83,74) konnte bei unserer Untersuchungsreihe ($23,3 \% \pm 9,8 \%$) im Gegensatz zu den Ergebnissen von BACHMAIER (10) bestätigt werden.

Abbildung 11

Index des freien Cortisol bei den Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen, aus BACHMAIER (10).



Die Bestimmung des "Index des freien Cortisol" erfolgt in Analogie zum "Index der freien Schilddrüsenhormone" durch Multiplikation des Anteils des sog. freien Cortisol mit dem fluorimetrisch bestimmten Gesamtcortisol. Abb. 11 zeigt, daß BACHMAIER (10) einen signifikanten Anstieg des Index des freien Cortisol bei Hyperthyreosen und Hypothyreosen nachweisen konnte. - Die Ergebnisse unserer Untersuchungen (Normalpersonen: $\bar{x} = 5,02 \mu\text{g}\%$) erbrachten für den Index des freien Cortisol bei Hyperthyreosen einen geringgradig erhöhten Mittelwert ($5,79 \mu\text{g}\% \pm 1,80 \mu\text{g}\%$), bei Hypothyreosen einen verminderten Mittelwert ($4,89 \mu\text{g}\% \pm 3,35 \mu\text{g}\%$) gegenüber dem herangezogenen Vergleichskollektiv ($5,45 \mu\text{g}\% \pm 1,55 \mu\text{g}\%$). Bei der statistischen Untersuchung ergaben sich für die Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Gruppen keine Signifikanzen.

c. Kohlenhydratstoffwechsel und Schilddrüsenfunktionsstörung

α) Intravenöse Glucosebelastung, Glucoseassimilationskoeffizient k_G

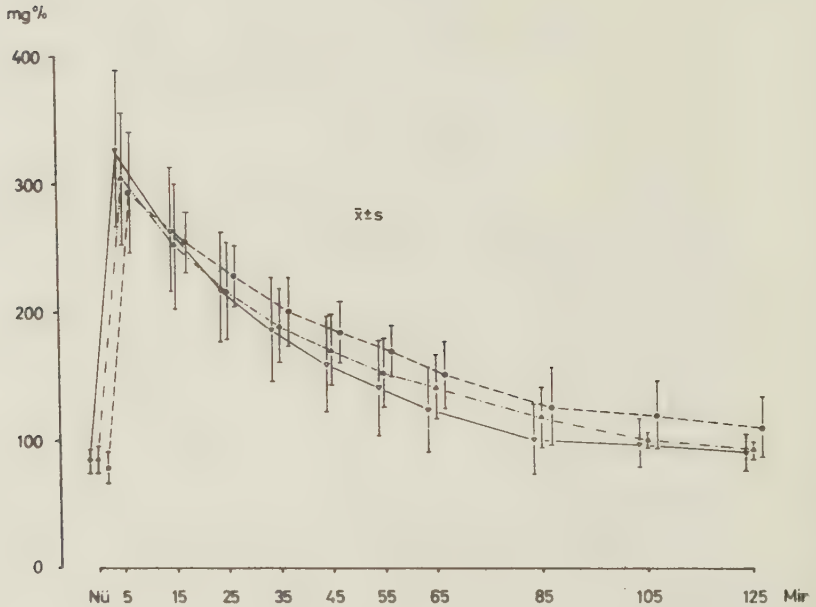
Der Kohlenhydratstoffwechsel wurde bei allen hier untersuchten Patienten mittels einer i.v. Glucosebelastung von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht überprüft. Die Vorteile dieser Methode gegenüber oralen Glucosebelastungen seien hier kurz aufgeführt.

Einmal ist es innerhalb von ziemlich genau 3 Minuten möglich, eine nach dem Körpergewicht bemessene Dosis Glucose vollständig zu applizieren. Außerdem kann man hierbei sicher sein, die bei Hyperthyreosen auftretende beschleunigte Resorption der Glucose aus dem Magen-Darm-Kanal bei sowieso beschleunigter Magen-Darm-Passagezeit (85, 125) außer Acht lassen zu können. Diese, wahrscheinlich individuell sehr verschieden stark ausgeprägten "Störfaktoren" können zu falsch positiven diabetischen Blutzuckerkurven nach oraler Glucosebelastung führen (85). Es scheint uns daher die intravenöse Glucosebelastung, trotz des unphysiologisch hohen Anstiegs der Blutzuckerspiegel, die objektivere Möglichkeit zu sein, den Kohlenhydratstoffwechsel bei Schilddrüsenfunktionsstörung zu überprüfen.

Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Blutzuckerkurven bei den verschiedenen Kollektiven. Dabei ist zu bemerken, daß wir bei dieser Untersuchungsreihe bei hyperthyreoten Patienten keine erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerte nachweisen konnten (101). Der Abfall der Blutzuckerwerte bei Hyperthyreosen und Hypothyreosen ist gegenüber dem Vergleichskollektiv deutlich verlangsamt.

Abbildung 12

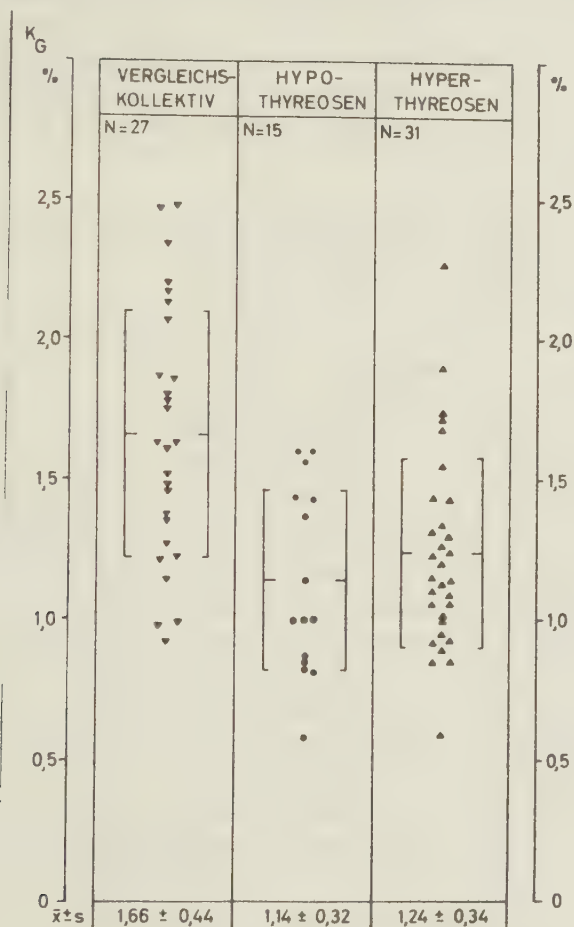
Serumglucosespiegel nach i.v. Glucosebelastung
bei den Patienten des Vergleichskollektivs (∇),
Hypothyreosen ($\bullet$) und Hyperthyreosen ($\blacktriangle$).



Wie im Methodenkapitel näher erläutert, wurde aus dem Absinken der Serumglucosespiegel pro Zeiteinheit der Glucoseassimilationskoeffizient k_G berechnet. Abbildung 13 zeigt eine signifikante Verminderung der mittleren k_G Werte sowohl bei Hyperthyreosen als auch bei Hypothyreosen gegenüber dem Vergleichskollektiv ($p < 0,0005$)

Abbildung 13

Glucoseassimilationskoeffizient k_G bei den Personen des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen:



Der Normalbereich für gesunde Versuchspersonen liegt zwischen 1,1 - 2,8, wobei eine Zweifelszone von 0,98 - 1,1 besteht (51).

Liegen k_G Werte innerhalb dieser Zweifelszone, so müssen für die Aussage "diabetische Stoffwechsellaage" noch weitere Parameter, z.B. das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren, herangezogen werden (155.).

Diese Befunde decken sich mit früheren Untersuchungen an unserer Klinik (50) und bestätigen mit Ausnahme der Arbeit von LAMBERG (101) die Ergebnisse anderer Autoren (7, 20, 58, 71, 82, 91, 110).

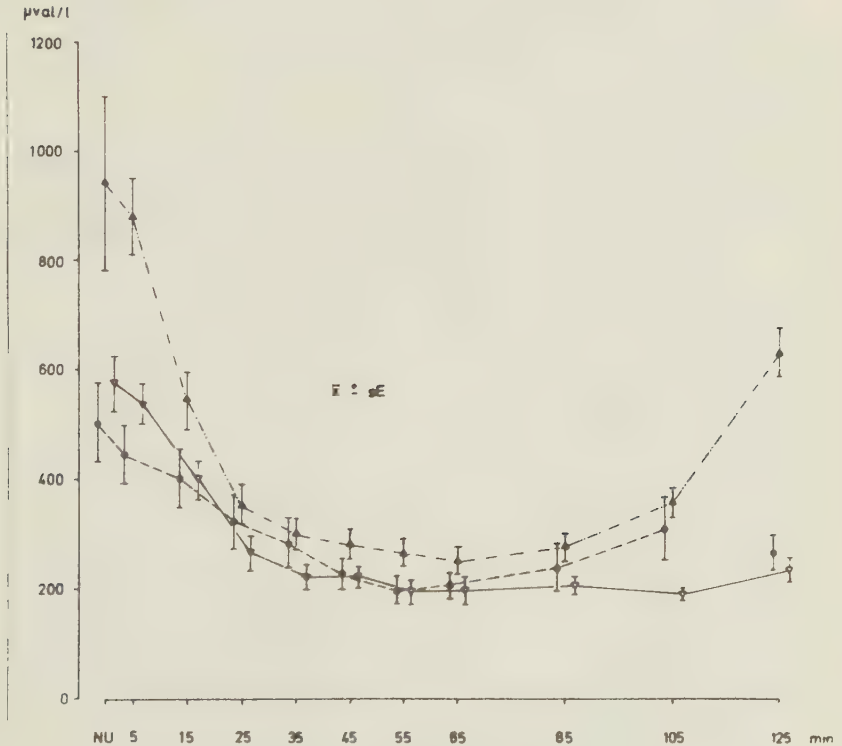
β) Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren (NFS)
nach i.v. Glucosebelastung

Mit einem Teil der jeweils im Verlaufe der i.v. Glucosebelastung gewonnenen Blutproben wurde die Bestimmung der NFS durchgeführt.

Es zeigten sich bei Hyperthyreosen erhöhte Nüchtern-NFS-Werte ($943 \pm 889 \mu\text{Val/l}$), wogegen die Hypothyreosen niedrigere Nüchtern-NFS-Spiegel ($503 \pm 248 \mu\text{Val/l}$) gegenüber dem Vergleichskollektiv ($579 \pm 259 \mu\text{Val/l}$) aufwiesen. Wie Abbildung 14 zeigt, war der Abfall der nicht veresterten Fettsäuren bei den Hyperthyreosen am ausgeprägtesten (73 % innerhalb 1 Stunde nach Glucosegabe), während bei den hypothyreoten Patienten ein im Verhältnis zum Vergleichskollektiv geringerer Abfall der NFS-Spiegel zu beobachten war. Diese Ergebnisse sind in der Literatur bestätigt (7, 57, 59, 71, 114, 150, 176) und werden als Ausdruck eines erhöhten bzw. verminderten Fettsäureumsatzes angesehen.

Abbildung 14

Verhalten der Spiegel der nicht-veresterten Fettsäuren nach i.v. Glucosebelastung bei den Patienten des Vergleichskollektivs (▽), Hypothyreosen (•) und Hyperthyreosen (▲).

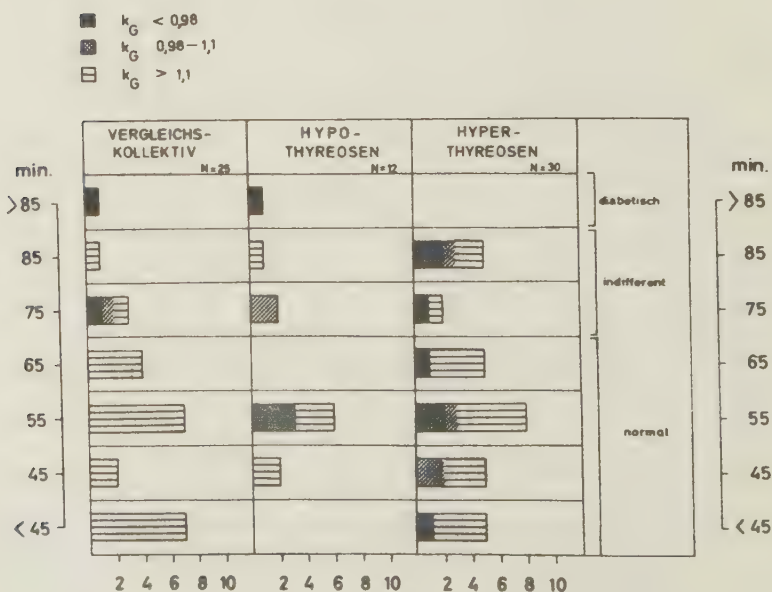


SCRIBA et al. (155) konnten zeigen, daß es nach dem Verhalten der NFS-Spiegel bei Patienten mit einem k_G -Wert in der "Zweifelszone" von 0,98 - 1,1 möglich ist, die diabetische von der normalen Stoffwechsellaage zu trennen.

Das hierfür als entscheidend angesehene Kriterium ist der Zeitpunkt des NFS Nadir, also die Zeit des niedrigsten NFS-Wertes nach i.v. Glucosegabe. Steigen die NFS-Spiegel in einem Zeitraum bis zu 65 Minuten nach Glucoseapplikation wieder an, so handelt es sich um normales Stoffwechselverhalten, wogegen Werte, die erst nach 90 Minuten wieder ansteigen, für die diabetische Stoffwechsellaage charakteristisch sind, wie aus Abbildung 15 hervorgeht.

Abbildung 15

Darstellung des Nadir der nicht-veresterten Fettsäuren nach i.v. Glucosebelastung mit Angabe der k_G -Werte bei den Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen.



Die Gruppe der Hyperthyreosen zeigt nun als Phänomen in 42 % der Fälle eine pathologische bzw. im "Zweifelsbereich" liegende Glucosetoleranz und im Gegensatz dazu rechtzeitiges Ansteigen der NFS-Werte, also Normalverhalten im Sinne obengenannter Kriterien. Dieses Verhalten deckt sich nicht mit dem diabetischer Patienten (155), und kann somit auch nicht mit einer länger anhaltenden Insulinsekretion und damit längerdauerndem antilipolytischen Effekt des Insulins erklärt werden. Vielmehr könnte bei hyperthyreoten Patienten das raschere Einsetzen der Lipolyse nach Insulinausschüttung mit einer gesteigerten Adrenalinempfindlichkeit, wie aus der Literatur bekannt ist (126), erklärt werden. Dieser lipolytische Adrenalineneffekt läßt sich durch Nikotinsäure aufheben (57).

CRESPIN (44) konnte durch Infusion von Natriumoleat, welches zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Serum führt, an Hunden eine 2- bis 12-fache Erhöhung der Seruminsulinspiegel mit entsprechendem Blutzuckerabfall finden. Die Korrelation zwischen dem Anstieg der freien Fettsäuren und dem Abfall der Serumglucosespiegel war positiv.

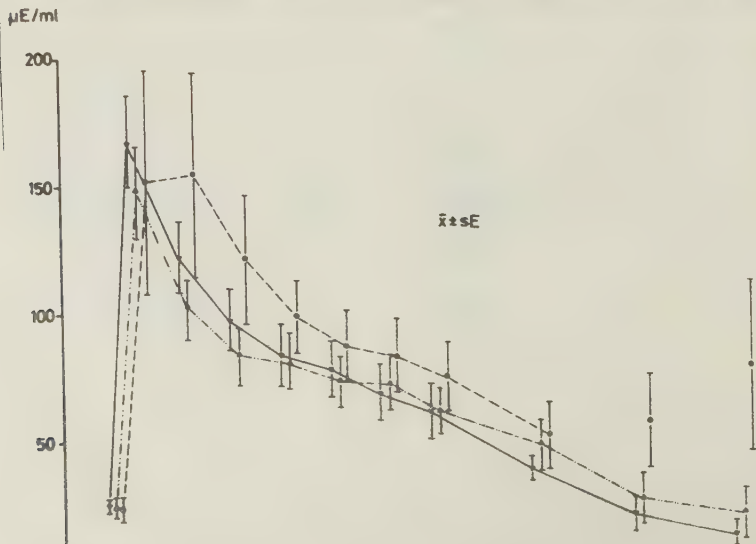
Dieser Befund, sofern überhaupt auf menschliche Verhältnisse übertragbar, läßt vermuten, daß bei Hyperthyreosen ein derartiger Koppelungsmechanismus nicht vorhanden, bzw. gestört ist, da trotz der stark erhöhten NFS-Spiegel bei Hyperthyreosen keine Insulinstimulation im Sinne erhöhter Nüchtern-Insulinspiegel bzw. erniedrigter Nüchtern-Glucosespiegel nachweisbar ist.

γ) Seruminsulinspiegel und Insulinempfindlichkeitskoeffizient I_{eff} bei Schilddrüsenfunktionsstörungen

Abbildung 16 zeigt die Verläufe der radioimmunologisch bestimmten Seruminsulinspiegel (siehe Methodenkapitel) bei den untersuchten Kollektiven nach i.v. Glucoseapplikation. Wir finden bei Hyperthyreosen und den Patienten des Vergleichskollektivs sehr schnelles Ansteigen der Seruminsulinspiegel nach Glucosegabe, wobei der 5'-Mittelwert des Vergleichskollektivs deutlich über dem der hyperthyreoten Untersuchungsgruppe liegt. Bei Hypothyreosen beobachten wir dagegen einen zeitlich verzögerten Anstieg (bis zur 15. Min.), d.h. eine größere "Latenzzeit" von der Glucosestimulation bis zur Insulinreaktion. Bei den Hypothyreosen sind die Mittelwerte der 105. und 125. Minute nur aus einem Kollektiv von 5 Personen gewonnen, und fügen sich deshalb nicht in den Kurvenverlauf ein.

Abbildung 16

Radioimmunologisch bestimmte Seruminsulinspiegel nach i.v. Glucosebelastung bei den Patienten des Vergleichskollektivs (▽), Hypothyreosen (●) und Hyperthyreosen (▲).



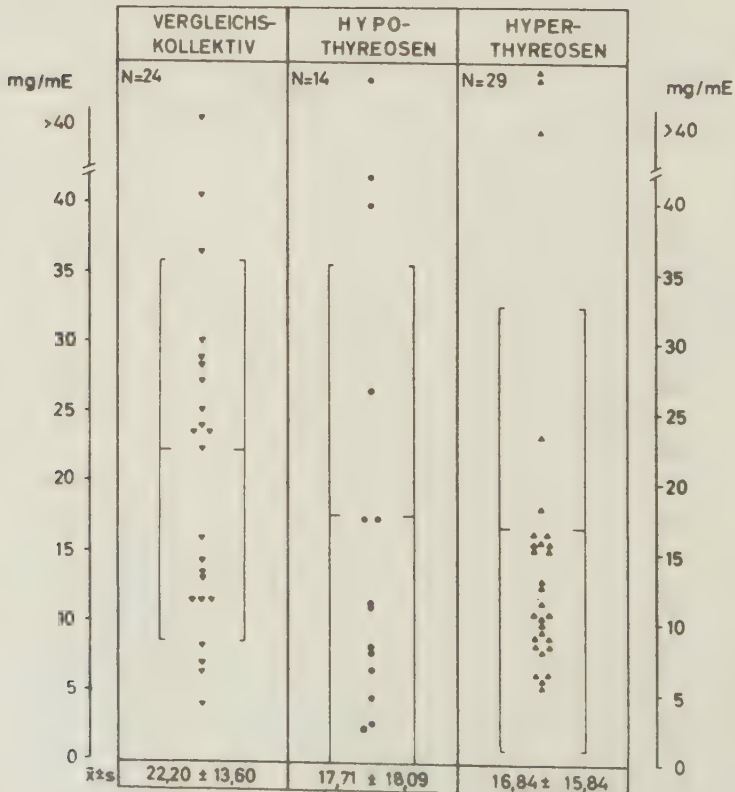
Der Kurvenabfall scheint bei allen drei Kollektiven etwa parallel zu verlaufen, jedoch fällt eine Plateaubildung von der 35. bis zur 65. Minute besonders bei Hyper- und Hypothyreosen auf. Eine Erklärung dieses Phänomens (der Kurvenverlauf folgt keiner e-Funktion) könnte in einer nochmaligen Insulinausschüttung liegen. Wie D. PORTE (138) zeigen konnte, folgt die Insulinantwort auf Glucosebelastung keinem einfachen, linearen Zusammenhang. Es muß vielmehr ein zwei-pool System angenommen werden - ein Kompartiment für die plötzliche, akute Insulinausschüttung und ein anderes für zeitabhängige, langdauernde Insulinantworten. Der Glucosespiegel könnte in Form eines Rückkoppelungsmechanismus so wirken, daß nach der sofortigen Insulinausschüttung eine Latenzzeit von etwa 35 Minuten auftritt, dann bei noch nicht zur Norm zurückgekehrtem Blutzugel eine weitere, aus dem zweitgenannten Kompartiment stammende Insulinantwort resultiert. Dies würde den Kurvenverlauf, der physikalisch betrachtet, einer Reaktion 2. Ordnung entsprechen könnte, also eine zweizeitige Reaktionsgleichung beschreiben würde, interpretieren können (8, 91, 108, 163).

Wie BACHMEIER (10) bereits feststellte, liegen die Mittelwerte des Seruminsulin beim Vergleichskollektiv zwischen 50 - 100 % höher als die Werte früher untersuchter stoffwechselgesunder Personen (50). Errechnet man, wie im Methodenkapitel beschrieben, den Insulinempfindlichkeitskoeffizienten I_{eff} (Abb. 17), so ergeben sich für die Hyperthyreosen ($16,8 \pm 15,8 \text{ mg/mE}$) und Hypothyreosen ($17,7 \pm 18,0 \text{ mg/mE}$) im Verhältnis zum Vergleichskollektiv ($22,2 \pm 13,6 \text{ mg/mE}$) erniedrigte Werte. Diese Tatsache bedeutet also, daß die deutlich erniedrigten k_G -Werte bei Schilddrüsenfunktionsstörungen mit im Vergleich zur Norm erhöhten Insulinspiegeln einhergehen; es liegt daher nahe, sowohl bei Hypothyreosen als auch bei Hyperthyreosen eine Insulinunterempfindlichkeit anzunehmen.

Das Ergebnis einer Signifikanzberechnung des Unterschiedes des Mittelwertes zwischen Hyperthyreosen und Vergleichskollektiv ergab $p < 0,1$. Für den Unterschied des Mittelwertes zwischen Hypothyreosen und Vergleichskollektiv ließ sich keine Signifikanz nachweisen $p < 0,2$.

Abbildung 17

Insulinempfindlichkeitskoeffizient (Berechnung siehe Methodenkapitel) bei den Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen.



Die Bestimmung der Insulinempfindlichkeitskoeffizienten bei einem zahlenmäßig sehr kleinen Kollektiv an stoffwechselgesunden Personen ($N = 17$) an unserer Klinik erbrachte einen " $\bar{x} \pm s$ Normalbereich" von $36,8 \pm 23,2$ bei einer maximalen Streuung von $5,2 - 78,2$ mg/mE. Dies bedeutet, daß der größere Anteil der Werte von I_{eff} (83,5 %) des für unsere Untersuchungen herangezogenen Vergleichskollektivs unter dem Mittelwert des "Normalbereichs" liegt.

Bei der Erklärung dieses Befundes muß berücksichtigt werden, daß unser Vergleichskollektiv sich aus stationär aufgenommenen Kranken zusammensetzt, die in erster Linie keine Schilddrüsenfunktionsstörungen und möglichst diskrete Leberbefunde (Indikation Leberblindpunktion) und in zweiter Linie keine Kohlenhydratstoffwechselstörung aufweisen durften. Somit muß bei den Patienten des Vergleichskollektivs trotz im Normalbereich liegender k_G -Werte eine milde Kohlenhydratstoffwechselstörung als Begleiterscheinung anderer Erkrankungen (z.B. der Leber) angenommen werden (161).

Das würde bedeuten, daß der Insulinempfindlichkeitskoeffizient (trotz mathematisch ungenügend exakter Bestimmung) ein genauerer Parameter von Kohlenhydratstoffwechselstörungen als der k_G -Wert ist, weil er das Verhältnis von Blutzuckerkurven zur "Insulinsekretion" erfaßt.

d. Sekretin-Pankreozymin Pankreasfunktionstest

Die Sondierung der nüchternen Patienten erfolgte, wie im Methodenkapitel beschrieben, mit einer doppelläufigen, kontrastgebenden Dreillingssonde (54). Bei einem Vergleich der verschiedenen Möglichkeiten der direkten Pankreasfunktionsprüfungen müssen zunächst die unter-

schiedlichen Sondierungverfahren berücksichtigt werden. Die Sondierung mit einer einläufigen Sonde nach SCHÖN (154), mit Stimulierung des Pankreas durch Reizmahlzeit läßt einerseits keine Bikarbonatbestimmung des Duodenalsekrets wegen des nachfließenden Magensafts zu, und andererseits ist die Stimulierung des exokrinen Pankreas durch eine Reizmahlzeit nicht objektivierbar, d.h. es ist nicht möglich, Antworten auf bestimmte Reizintensitäten, so etwa auf einen Maximalreiz zu erhalten. Die Durchführung des Pankreasfunktionstestes mit einer Doppelballonsonde nach BARTELHEIMER (17) schließt zwar gastrische Verunreinigungen durch dauerndes Absaugen aus, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß durch die Ballonsonde eine Duodenumdehnung hervorgerufen wird, die ihrerseits zu einer humoralen Pankreasstimulation führen könnte, wie es für das antrum ventriculi hinsichtlich der Pankreozyminproduktion nachweisbar ist (73). Somit scheint die von uns verwendete Methode nach DREILING (54) die am Besten geeignete zu sein, um möglichst objektive Untersuchungen des Sekretionsverlaufes des exokrinen Pankreas durchzuführen.

Durch Injektion von Sekretin wird die Saft- und Bikarbonatabgabe (9) durch Cholezystokinin-Pankreozymin die Enzymsekretion des exokrinen Pankreas stimuliert (93). Bei unserem Untersuchungsverfahren wird das Pankreas nach einer 20-minütigen Nüchternsekretion submaximal mit 1E/kg Sekretin + 1E/kg Cholezystokinin i.v. (SC-Reiz) stimuliert (40, 41, 63, 92). Da nach 60 Minuten die Sekretionsrate etwa auf das Niveau der Nüchternsekretion abgesunken ist, müssen also Sekretin und Cholezystokinin vollständig abgebaut oder inaktiviert worden sein (104, 105).

Wir stimulieren nun das Pankreas maximal durch Gabe von 1E/kg Sekretin + 1E/kg Cholezystokinin i.v. und Applikation von 6g suspendierter Trockengalle intraduodenal (60) (SCTG-Reiz).

Abb. 18 a und b zeigen die Mittelwerte des Saftflusses und der Trypsinausscheidung des herangezogenen Normalkollektivs (N = 44) während des Funktionstestes mit Angabe der einfachen Standardabweichung.

Abbildung 18 a

Verlauf des Saftflusses während des Sekretin-Pankreo-
zymintestes mit Angabe der einfachen Standardabwei-
chung bei 44 Normalpersonen

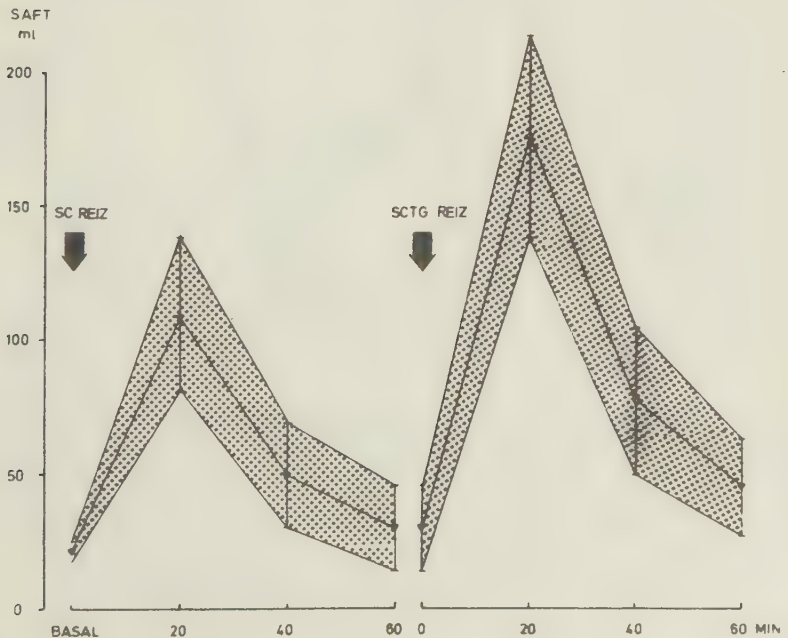
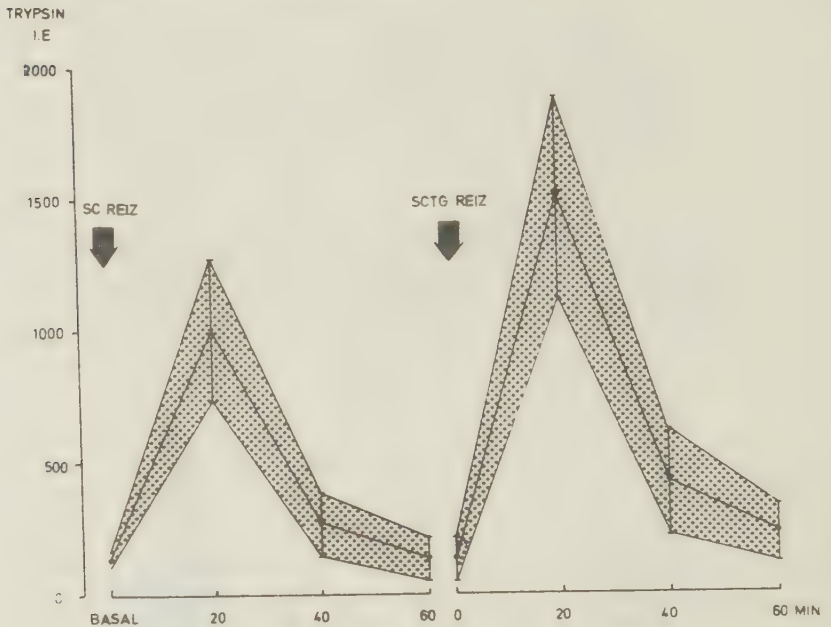


Abbildung 18 b

Verlauf der Trypsinausscheidung während des Sekretin-Pankreozymin-Testes mit Angabe der einfachen Standardabweichung bei 44 Normalpersonen



Wie aus Abb. 19 a ersichtlich, zeigen die hyperthyreoten Patienten während des SC-Reizes im Normbereich liegende Saft- und Bikarbonatausscheidung, im unteren Normbereich liegende Amylaseproduktion und leicht erhöhte Trypsinausscheidung. Die Hypothyreosen dagegen weisen etwas erhöhte Saft- und Bikarbonatausscheidung, im unteren Normbereich liegende Amylaseproduktion und normale Trypsinausscheidung auf. Das Ergebnis der statistischen Untersuchung des Unterschiedes der

Mittelwerte des herangezogenen Normalkollektivs (N = 44) und der hyper- bzw. hypothyreoten Patientengruppen ist aus Abb. 19 b zu ersehen.

Abbildung 19 a

Saftfluss, Bikarbonat-, Amylase-, und Trypsinausscheidung während des SC-Reizes bei Hyperthyreosen (▲) und Hypothyreosen (●). Schraffiert dargestellt ist der 2s-Schwankungsbereich der 44 herangezogenen Normalpersonen

SC-REIZ

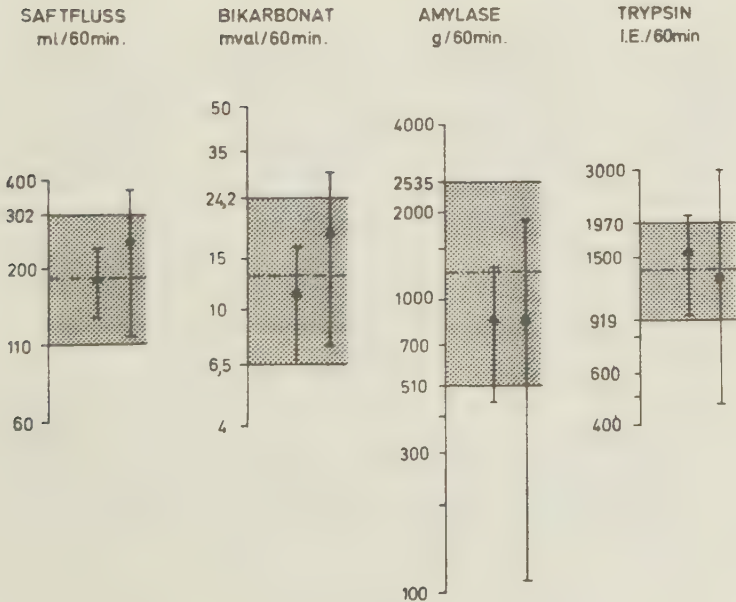


Abbildung 19 b

Ergebnis der statistischen Signifikanzprüfung des Unterschieds der Mittelwerte des Normalkollektivs (N = 44) und der Hyperthyreosen bzw. Hypothyreosen

S C - Reiz	Hyperthyreosen N=20	Hypothyreosen N=8
Saftfluß	—	$p < 0,025$
Bikarbonat	$p < 0,1$	$p < 0,025$
Amylase	$p < 0,0025$	$p < 0,05$
Lipase	—	$p < 0,1$
Trypsin	$p < 0,1$	—

Nach maximaler Stimulierung des Pankreas (SCTG-Reiz) zeigen die Hyperthyreosen leicht erniedrigte Saft- und Bikarbonatausscheidung, wiederum im unteren Normbereich liegende Amylase- und Lipaseproduktion, jedoch vollständig normale Trypsinausschüttung, wie Abb. 20a zeigt. Bei den Hypothyreosen fällt auf, daß sie noch normale Saft- und Bikarbonatproduktion aufweisen, jedoch eine deutliche Verminderung der Enzymausschüttung (Amylase, Lipase und Trypsin) zeigen. Die Berechnung des Unterschieds der Mittelwerte des Normalkollektivs und des hyper- bzw. hypothyreoten Patientengutes ergab, wie bei Betrachtung der Abb. 20 b auffällt, hohe Signifikanzen.

Abbildung 20 a

Saftfluss, Bikarbonat-, Amylase- und Trypsinaus-
scheidung während des SCTG-Reizes bei Hyperthyre-
osen (▲) und Hypothyreosen (●). Schraffiert darge-
stellt ist der 2s-Schwankungsbereich der 44 heran-
gezogenen Normalpersonen

SCTG - REIZ

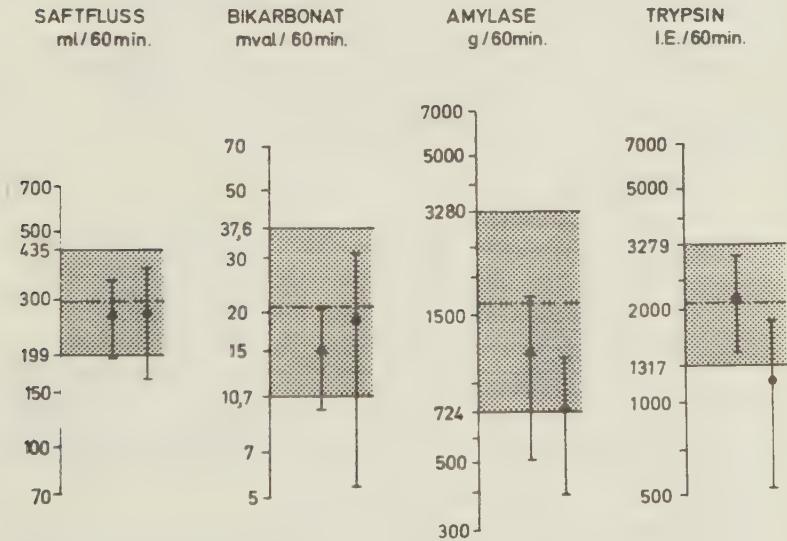


Abbildung 20 b

Ergebnis der statistischen Signifikanzprüfung des
Unterschiedes der Mittelwerte des Normalkollektivs
(N = 44) und der Hyperthyreosen bzw. Hypothyreosen

SCTG - Reiz	Hyperthyreosen N=17	Hypothyreosen N=6
Saftfluß	p < 0,05	—
Bikarbonat	p < 0,0005	—
Amylase	p < 0,0025	p < 0,0005
Lipase	p < 0,0005	p < 0,0005
Trypsin	—	p < 0,0005

Eine Reihe von Untersuchern fand eine "hydrokinetische Hypersekretion" mit gleichzeitigem Absinken der Enzymkonzentrationen des exokrinen Pankreas bei Lebererkrankungen bzw. Leberparenchymschäden (43, 45, 54, 62, 68, 154, 172). Die Hyper- und Hypothyreosen weisen, den klinisch-chemischen Befunden und den Ergebnissen der histologischen Untersuchung nach zu urteilen, einen mehr oder weniger ausgeprägten Leberparenchymschaden auf (53), ohne eine "hydrokinetische Hypersekretion" zu zeigen; jedoch ist der Abfall der Enzymausschüttung bei Hypothyreosen nach maximaler Reizung (SCTG-Reiz) des Pankreas sehr ausgeprägt, was mit einer Erschöpfung der Acinuszellen bei sowieso herabgesetzter metabolischer Aktivität im hypothyreoten Status erklärt werden könnte.

Da es sich bei dem Phänomen der "hydrokinetischen Hypersekretion" des Pankreas möglicherweise um eine Abbaustörung des Sekretins in der Leber handelt, müßte eine Beziehung zwischen der "Höhe der Hypersekretion" und dem Ausmaß des Leberparenchymschadens bestehen. Eine derartige Wechselbeziehung konnte mit den uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nicht gefunden werden.

Die in hohem Prozentsatz bei Hypothyreosen zu beobachtende Verfettung des Lebergewebes könnte eine mögliche Erklärung im Pankreasenzymmangel finden. Es ist bekannt (61), daß bei Abwesenheit von Pankreas-Proteasen kein freies Methionin aus Proteinen entstehen kann, und damit die Synthetisierung des Cholins unmöglich ist, welches neben Trypsin zur Verhinderung der Leberverfettung notwendig ist.

Untersuchungen an hypophysektomierten Ratten (165) ergaben bei Applikation von kleinen Thyroxinmengen (4 μ g/ 100g/ die) signifikante Steigerungen der Amylase- und Trypsinausscheidung; bei Cortisolgabe (150 μ g/ 100g/ die) war ausschließlich eine Steigerung der Amylaseausschüttung festzustellen. Diese Ergebnisse von SESSO (165) lassen den Schluß zu, daß sowohl Synthese- als auch Abgaberate von Amylase und Trypsin unterschiedlich durch Thyroxin und Cortisol gesteigert werden können. Unsere Untersuchungsergebnisse der hyperthyreoten Patienten können diese Aussage nicht bestätigen, obwohl bei Hyperthyreosen sowohl eine Erhöhung der Schilddrüsenhormonspiegel als auch des freien, biologisch wirksamen Cortisols vorliegt.

PFEFFER (136) konnte jedoch bei der Pankreasfunktionsprüfung gesunder Personen feststellen, daß Adrenalingabe eine wesentliche Einschränkung des Saftflusses (76,3 %), der maximalen Bikarbonatkonzentration (54,4 %), und der Amylaseausscheidung (91,1 %) zur Folge hat. ACTH- oder Hydrocortisongabe zeigten keine Veränderungen des Saftflusses und der Bikarbonatausscheidung, aber im unteren Normbereich liegende Amylaseausscheidung. Unsere Ergebnisse nach maximaler Stimulation des Pankreas (SCTG-Reiz) bei Hyperthyreosen lassen eine Adrenalinwirkung als mögliche Erklärung zu, da bekannt ist, daß im hyperthyreoten Status eine gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit vorliegt.

Die Kohlenhydratstoffwechselstörung scheint beim Menschen keinen wesentlichen Einfluß auf die Sekretionsleistung des exokrinen Pankreas zu nehmen (5, 11, 55, 56, 147, 181), beim Kaninchen und Hund jedoch konnte eine Abhängigkeit der Sekretionsleistung vom Blutzuckerspiegel bzw. Glykogengehalt von Pankreas und Leber wahrscheinlich gemacht werden (76, 77).

e. Weitere Laborbefunde

Zusammenfassende Tabellen mit allen Untersuchungsergebnissen der einzelnen Patienten zeigen die Abb. 22 - 24. Die Zusammenfassung der Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) mit Angabe der Signifikanzen ist aus Abb. 21 zu ersehen. Wie aus der Literatur bekannt (53, 59, 69, 127), zeigen die Serumcholesterinspiegel der hyperthyreoten Patienten eine signifikante Verminderung, die der Hypothyreosen eine signifikante Erhöhung im Verhältnis zum Vergleichskollektiv.

Bei der Betrachtung der Serumtransaminasen fällt die signifikante Erhöhung der SGOT-Werte bei Hyperthyreosen, als auch bei Hypothyreosen auf. Dies könnte ein Ausdruck für die häufig beschriebene Beeinträchtigung der Leberfunktion bei Hyperthyreose sein (99), die sich auch als hochsignifikante Verschlechterung der Bromthalein-Exkretionsleistung nachweisen läßt. Die SGPT-Werte und die Aktivität der alk. Phosphatase waren beim hyperthyreoten Krankengut ebenfalls signifikant erhöht. Die Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen in der Literatur sind sehr widersprüchlich (64, 78, 90, 146, 148, 167, 169, 183), was vermutlich an der zu ungenauen Auswahl und Klassifizierung des untersuchten Krankengutes liegt. Jedenfalls kann festgehalten werden, daß die Mittelwerte der SGOT, SGPT und der alk. Phosphatase bei den hier untersuchten Hyperthyreosen trotz signifikanter Erhöhung zum Vergleichskollektiv sämtlich noch im oberen Normbereich gesunder Personen liegen.

Die Gesamtbilirubinwerte und die Werte für dir. Bilirubin der hyperthyreoten Patienten liegen signifikant höher als die des Vergleichskollektivs (67, 106).

Die in der Literatur beschriebene Erniedrigung des Prothrombinindex (35, 53) konnte bei uns nicht gefunden werden; im Gegenteil dazu stellten wir eine schwach signifikante Erhöhung der PI-Werte bei Hyperthyreosen fest. Wie bereits BACHMAIER (10) fand, war bei unseren Untersuchungen wiederum eine schwach signifikante Verminderung der Thrombozytenzahl bei Hyperthyreosen festzustellen.

Abbildung 21

Übersicht der Laboratoriumsbefunde der Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen.
Angegeben sind die Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung sowie Signifikanzen.

		Vergleichskollektiv	N	Hypothyreosen	N	Hyperthyreosen	N
Alter		39 ± 13 °	27	49 ± 16 p < 0,05	15	49 ± 13 p < 0,025	31
Gewicht kg		66,4 ± 8,7 °	27	74,8 ± 9,4 p < 0,005	15	57,4 ± 8,9 p < 0,0005	31
% Harnschmittgew.		95,9 ± 9,3 °	27	110,8 ± 16,2 p < 0,0005	15	88,8 ± 11,8 p < 0,05	31
Cholesterin ges. mg%		248,8 ± 57,3 °	27	324,6 ± 73,1 p < 0,0005	15	182,7 ± 38,1 p < 0,0005	31
Bilirubin ges. mg%		0,35 ± 0,31 °	26	0,60 ± 0,54	15	0,75 ± 0,40 p < 0,025	31
Bilirubin dir. mg%		0,27 ± 0,10 °	19	0,36 ± 0,40	14	0,40 ± 0,22 p < 0,01	26
SGOT ml/ml		8,8 ± 3,8 °	27	11,6 ± 6,9 p < 0,05	15	11,7 ± 5,2 p < 0,01	31
SGPT ml/ml		8,1 ± 5,5 °	27	8,3 ± 6,7	15	11,2 ± 5,6 p < 0,025	31
Amylase mg%		106,6 ± 46,3	21	114,6 ± 42,0	14	111,0 ± 68,9	28
alk. Phosphatase I.E.		20,0 ± 10,2 °	27	23,5 ± 17,3	15	27,6 ± 13,0 p < 0,01	31
Lipase I.E.		-		150,8 ± 112,2	6	62,5 ± 26,0	7
FI %		86,7 ± 14,1 °	26	88,9 ± 12,4	15	92,2 ± 11,5 p < 0,1	31
Thrombozyten x 10 ³		169 ± 46 °	23	166 ± 21	9	146 ± 45 p < 0,1	27
Bromthalein	%	4,9 ± 3,6 °	22	7,5 ± 3,8 p < 0,05	15	14,9 ± 10,8 p < 0,0005	23
Test	E ₄₅	0,021 ± 0,017 °	21	0,029 ± 0,019 p < 0,05	14	0,067 ± 0,056 p < 0,0005	26
Serumeisen µg%		125,4 ± 43,9 °	22	85,8 ± 38,9 p < 0,005	13	101,5 ± 37,9 p < 0,025	29
Kalium mval/l		4,23 ± 0,39	27	4,20 ± 0,33	15	4,13 ± 0,36	31
Natrium mval/l		140,8 ± 3,5 °	27	138,2 ± 2,9 p < 0,01	15	140,9 ± 3,5	31
Calcium mval/l		4,74 ± 0,22 °	27	4,99 ± 0,18 p < 0,025	15	4,95 ± 0,21 p < 0,0025	31
EMS	1h	12,0 ± 13,0 °	27	32,4 ± 38,5 p < 0,01	15	13,1 ± 13,1	30
mm/h	2h	23,2 ± 21,3 °	27	51,0 ± 47,2 p < 0,01	15	29,1 ± 21,9	30
Gesamteiweiß g%		7,59 ± 0,56 °	25	7,80 ± 0,57	15	6,83 ± 0,65 p < 0,0005	31
Elektrophorese Rel. %	A	59,0 ± 4,3 °	27	54,9 ± 7,8 p < 0,025	15	55,6 ± 4,9 p < 0,005	31
	α ₁	3,2 ± 0,7 °	27	3,6 ± 0,5	15	3,9 ± 0,8 p < 0,025	31
	α ₂	7,9 ± 2,0 °	27	9,2 ± 2,6 p < 0,05	15	9,2 ± 1,5 p < 0,005	31
	β	11,7 ± 1,7	27	12,2 ± 1,8	15	11,6 ± 1,1	31
	γ	18,7 ± 2,8 °	27	20,0 ± 6,1 p < 0,1	15	19,3 ± 4,4	31
verest. Fett säuren mmol/l		460,0 ± 129,7 °	4	420,1 ± 127,7	6	310,4 ± 83,4 p < 0,0125	10

Die bereits erwähnte hochsignifikante Verschlechterung der Bromthaleinexkretionsrate steht in voller Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (6, 67, 111, 128, 130). Dabei ist anzufügen, daß auch bei hypothyreoten Patienten eine signifikante Verschlechterung der Bromthaleinexkretion festzustellen war. 50 % der Patienten des Vergleichskollektivs, deren Auswahl mit unter den Gesichtspunkten der Indikation zur Leberblindpunktion getroffen worden war, zeigten entsprechend diskreten blutchemischen Befunden eine schwach verminderte Bromthaleinexkretion.

Bei der Bestimmung der Serumelektrolytwerte fiel auf, daß bei keiner der untersuchten Hyperthyreosen eine Hypermatriämie gefunden wurde (107, 152, 178). Auch die Werte des Serumkalium zeigten keine Unterschiede zum Vergleichskollektiv. Für die Serumcalciumspiegel ließ sich eine signifikante Erhöhung bei Hyperthyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv sichern, ohne daß die Werte als eindeutig hypercalcämisch anzusehen sind (174). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von BACHMAIER (10) und früheren Untersuchungen an unserer Klinik (47). Die in der Literatur angegebene Tendenz der Steigerung des Knochen- und Mineralumsatzes bei Hyperthyreosen (1, 2, 19, 109), die ihren Ausdruck in erhöhten Serumcalciumwerten findet, konnte damit bestätigt werden. Entsprechend der niedrigeren metabolischen Aktivität bei Hypothyreosen ließ sich eine Verminderung des Serumcalciumspiegels nachweisen.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war bei allen drei untersuchten Kollektiven mittelmäßig erhöht, wobei sich nur für die Hypothyreosen eine Signifikanz sichern ließ. Auffällig ist die auch in der Literatur beschriebene Verminderung des Gesamteiweißgehaltes (35) bei Hyperthyreosen, verbunden mit einer Verringerung

der Albuminfraktion bei gleichzeitiger Erhöhung der α_1 - und α_2 -Globuline.

Eine signifikante Verminderung der Spiegel der veresterten Fettsäuren bei Hyperthyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv, läßt im Zusammenhang mit dem Befund der Erhöhung der nicht-veresterten Fettsäuren an die Möglichkeit der Energiegewinnung durch vermehrte Spaltung von Mono-, Di- und Triglyceriden im hyperthyreoten Status denken.

Abbildung 22

Synopsis aller Befunde beim Vergleichskollektiv

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (1)												
Nr.	Name	Alter	Gewicht & Durchschnittsgew.	Diagnostischer Index	$\eta_{127,1}$ (pg ²)	neg. freies γ_5 -H (g)	Index der freien SH-Gruppe (pg ²)	η^{100} -NH Cartilagin (pg ²)	neg. freies Cartilagin (%)	Cartilagin Index (pg ²)	Gesamt-Cholesterin (mg%)	vorst. Fett-säuren (mmol/l)
1	Ma. M.	65	65	+ 1	-	-	-	4	-	-	262	-
2	Ma. F.	70	95	+ 4	-	45,0	-	15	12,4	1,61	185	-
3	Sub. J.	75	101	$\pm$ 0	4,7	39,5	1,05	11	11,4	1,05	274	-
4	Ma. M.	72	115	+ 1	-	37,4	-	8	5,5	0,44	358	-
5	Ma. M.	70	93	+ 1	3,1	44,0	1,36	10	9,5	0,95	205	-
6	Ma. M.	71	100	- 2	4,1	39,0	1,65	18	19,5	3,47	225	-
7	Sub. P.	60	86	+ 8	-	43,5	-	10	4,9	0,49	284	-
8	Ma. F.	80	79	+ 5	8,5	37,5	3,11	9	7,6	0,68	332	-
9	Ma. M.	67	92	+ 5	5,5	42,5	2,08	13	7,0	0,91	254	-
10	Ma. M.	80	108	+ 1	4,5	41,9	1,08	5	8,4	0,42	286	-
11	Ma. M.	60	108	+ 5	4,2	38,6	1,62	9	6,4	0,58	356	-
12	Ma. F.	67	100	- 1	5,1	40,5	2,06	11	5,9	0,65	195	-
13	Ma. F.	45	71	- 1	-	38,0	-	16	5,9	0,94	205	-
14	Ma. M.	60	100	$\pm$ 0	9,9	44,0	4,65	19	13,7	2,60	-	-
15	Ma. F.	70	98	- 4	5,2	38,4	1,99	10	16,0	1,60	219	-
16	Sub. R.	57	94	+ 2	5,0	31,6	1,68	12	9,2	1,10	190	-
17	Ma. M.	57	91	- 2	9,1	34,5	3,30	5	14,8	0,71	332	-
18	Ma. F.	50	87	- 5	-	43,5	-	8	6,2	0,50	249	-
19	Ma. M.	62	97	+ 6	-	36,0	-	14	12,1	1,69	209	-
20	Ma. M.	75	97	+ 18	4,4	34,9	1,75	8	11,5	0,90	278	-
21	Ma. M.	75	92	+ 1	5,8	34,5	2,00	24,6	26,4	6,49	244	-
22	Sub. M.	71	92	- 5	4,4	39,0	1,51	16,4	25,2	3,80	220	-
23	Ma. F.	70	104	- 10	5,0	37,7	1,08	16,4	22,1	5,62	242	302
24	Ma. F.	86	115	- 5	5,5	30,9	1,65	16,4	24,4	4,00	146	482
25	Ma. F.	72	84	+ 11	6,4	31,7	2,02	18,0	30,6	5,50	177	316
26	Ma. M.	65	95	+ 6	7,8	30,7	2,39	30,4	24,4	7,41	360	660
27	Ma. F.	60	101	$\pm$ 0	-	30,5	-	21,2	34,9	7,39	348	-

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (II)

Nr.	Bilirubin mg % ges. dir.	S GOT mU/ml	S GPT mU/ml	alkal. Pase I.R.	Urinase mg%	Urethaleinstent % % _{24h}	IKS mm/h	PT s	Thrombozyten x 10 ³	Fe ⁺⁺ µg%	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l
1	0,30 -	7,4	5,4	23	-	-	52/78	100	160	218	135	4,2	-
2	0,70 0,42	11,4	8,1	20	210	0,5 0,002	8/20	100	168	79	136	4,2	-
3	0,47 0,28	11,2	7,4	15	105	5,3 0,024	21/48	100	176	173	138	4,1	-
4	0,30 0,17	7,2	5,6	18	-	10,1 0,048	44/63	100	137	-	139	4,3	-
5	0,33 0,21	7,6	7,0	20	-	8,2 0,031	7/6	100	230	166	138	4,2	-
6	0,37 0,36	8,5	5,6	7	75	0,6 0,003	2/6	100	89	80	145	5,0	-
7	0,80 0,21	22,2	24,0	47	95	11,6 0,047	15/42	100	181	93	138	3,3	-
8	0,39 0,24	7,8	7,9	51	195	4,0 -	7/2	100	-	-	145	3,0	-
9	- -	8,1	-	15	75	6,2 0,028	2/7	75	126	120	139	4,7	-
10	0,35 0,22	9,0	7,0	17	100	2,4 0,011	6/12	-	148	-	141	4,2	-
11	0,19 0,11	9,7	4,9	27	125	6,5 0,033	11/29	89	237	81	139	4,3	-
12	0,64 0,18	6,1	-	21	-	1,8 0,005	4,8	90	175	134	139	4,1	-
13	0,24 0,15	17,3	25,6	21	80	2,8 0,008	26/58	100	174	-	142	4,1	-
14	0,70 0,31	6,9	6,5	12	110	0,0 0,000	9/21	100	99	96	137	3,9	-
15	0,46 0,23	11,0	11,0	12	80	7,0 0,033	2/3	81	148	87	138	4,2	-
16	0,61 0,30	7,0	4,7	6	95	0,0 0,000	9/11	72	-	117	140	4,1	-
17	0,75 0,28	4,7	2,2	7	55	- -	0/22	89	207	98	139	3,9	-
18	0,58 0,32	5,8	2,9	17	80	2,9 0,008	17/24	92	186	114	143	4,2	-
19	0,44 0,22	5,6	4,5	13	130	2,2 0,010	5/1	85	108	122	136	3,9	-
20	1,27 0,42	7,4	6,0	15	80	7,8 0,032	3/15	70	183	65	142	4,1	-
21	0,30 -	8,4	-	19	-	- -	0/24	71	280	-	141	3,9	4,4
22	0,22 -	4,4	4,4	12	-	- -	34/67	65	194	99	143	5,5	4,6
23	0,57 -	11,4	10,5	22	53	5,9 0,026	0/2	60	157	189	145	4,5	5,2
24	0,70 -	6,9	6,9	29	48	13,7 0,066	2/5	53	105	175	148	4,2	4,9
25	1,50 0,54	11,1	9,7	10	168	5,1 0,023	2/7	79	-	210	146	4,4	4,6
26	0,62 -	11,1	8,4	29	88	- -	27/48	90	-	126	145	4,4	4,7
27	0,45 -	6,9	7,2	26	193	4,0 0,016	7/26	95	220	177	146	4,5	4,8

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (IIIa)

Nr.	kg	T _{eff} min/mf	Intravenöse Glucosebelastung: BZ (mmol/l), NPS (µmol/l), IMI (µg/ml)												
			Nü	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'		
1	2,20	-	BZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			NPS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			IMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	1,22	22,34	BZ	89	304	254	218	196	168	157	145	111	-	-	-
			NPS	733	696	499	384	303	292	297	283	199	-	-	-
			IMI	34,2	76	68	78	69	80	79	70	43	-	-	-
3	1,63	6,43	BZ	85	376	304	260	218	191	168	135	112	-	-	-
			NPS	670	605	541	461	484	419	414	376	369	-	-	-
			IMI	63	237	285	278	300	300	290	308	152	-	-	-
4	1,35	-	BZ	76	200	226	208	172	156	140	124	-	-	-	-
			NPS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			IMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1,61	40,47	BZ	77	340	256	209	176	159	139	124	97	-	-	-
			NPS	229	268	201	169	161	171	178	178	174	-	-	-
			IMI	20,4	80	60	44	39	45	36	41	20	-	-	-
6	1,87	27,28	BZ	76	347	250	218	178	156	127	106	81	-	-	-
			NPS	244	304	199	180	185	180	200	193	196	-	-	-
			IMI	20,3	128	87	73	54	47	43	33	27	-	-	-
7	1,37	-	BZ	98	415	331	278	254	226	202	172	131	-	-	-
			NPS	1080	942	910	711	594	551	461	516	513	-	-	-
			IMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	1,27	30,02	BZ	96	396	306	262	238	212	197	174	142	-	-	-
			NPS	414	421	327	264	228	256	244	266	301	-	-	-
			IMI	42	112	90	66	65	75	81	71	60	-	-	-
9	1,52	28,81	BZ	82	368	293	254	212	181	172	141	112	-	-	-
			NPS	424	504	401	249	194	160	150	156	162	-	-	-
			IMI	18,5	122	52	49	53	53	52	55	43	-	-	-
10	2,47	27,24	BZ	106	505	396	282	247	183	152	110	77	-	-	-
			NPS	378	351	344	237	165	163	150	120	147	-	-	-
			IMI	29	151	137	105	133	108	115	86	42	-	-	-
11	1,48	23,52	BZ	88	462	378	322	284	246	210	187	137	-	-	-
			NPS	591	476	553	321	246	224	207	202	202	-	-	-
			IMI	18,6	61	74	101	100	74	112	112	57	-	-	-
12	2,17	13,43	BZ	76	390	275	216	192	137	103	94	77	-	-	-
			NPS	259	277	304	167	164	186	162	182	204	-	-	-
			IMI	49	252	195	192	142	135	82	52	28	-	-	-
13	2,48	15,93	BZ	82	330	250	212	162	128	106	68	53	-	-	-
			NPS	470	449	204	205	163	152	160	163	171	-	-	-
			IMI	27	252	132	110	142	122	63	44	39	-	-	-
14	1,86	14,30	BZ	81	279	248	198	164	139	111	114	79	-	-	-
			NPS	820	845	593	51	180	183	183	208	306	-	-	-
			IMI	19	262	150	82	49	44	36	30	28	-	-	-

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (IIjb)

Nr.	kg	I _{eff} mg/mE	Intravenöse Glucosebelastung: BZ (mg/l), NFS (µval/l), IMI (µE/ml)											
			Nu	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'	
15	1,80	8,33	BZ	65	318	237	200	168	142	120	104	83	-	-
			NFS	354	378	225	243	-	195	147	203	158	-	-
			IMI	23	370	220	176	72	122	88	89	52	-	-
16	2,34	23,94	BZ	73	250	217	132	109	86	74	66	53	-	-
			NFS	219	231	225	116	127	127	134	140	154	-	-
			IMI	16,5	122	128	59	43	27	27	30	18	-	-
17	0,99	45,42	BZ	84	318	266	244	219	198	183	173	148	-	-
			NFS	786	855	682	401	266	212	196	163	166	-	-
			IMI	25	59	43	42	44	34	34	39	29	-	-
18	1,63	23,50	BZ	72	288	230	184	165	138	122	105	78	-	-
			NFS	501	636	268	130	115	162	120	112	130	-	-
			IMI	23	145	78	48	47	52	42	40	29	-	-
19	1,46	25,11	BZ	86	274	215	194	155	134	120	116	97	-	-
			NFS	642	495	155	106	-	109	105	141	134	-	-
			IMI	24	84	77	66	45	51	46	48	52	-	-
20	1,78	61,93	BZ	82	312	263	218	187	151	136	103	97	-	-
			NFS	701	572	501	394	308	303	306	307	360	-	-
			IMI	23,5	69	50	38	36	30	40	29	22	-	-
21	1,14	3,92	BZ	85	268	224	198	170	156	146	133	121	106	98
			NFS	1340	875	425	301	142	123	117	107	139	208	417
			IMI	29	355	275	240	195	146	120	103	59	17	12
22	2,07	11,45	BZ	89	266	202	143	110	91	89	77	89	84	88
			NFS	500	432	-	171	132	-	125	137	181	232	302
			IMI	5	250	148	100	71	43	13	5	4	3	4
23	1,21	11,50	BZ	88	279	238	214	184	162	150	134	111	96	86
			NFS	699	685	434	257	186	178	136	138	64	203	240
			IMI	15,2	185	98	71	56	61	56	45	32	17	14
24	2,13	11,61	BZ	75	299	234	175	138	113	97	85	76	73	76
			NFS	535	507	334	206	161	150	139	149	169	210	244
			IMI	25	228	197	135	115	160	63	48	23	13	10
25	1,75	36,51	BZ	66	277	217	171	138	124	108	96	83	78	69
			NFS	483	542	410	308	47	353	201	253	33	270	400
			IMI	9	80	38	31	26	38	28	26	26	19	7
26	0,98	13,00	BZ	82	306	250	210	191	173	162	149	128	112	95
			NFS	639	580	452	312	196	159	161	165	147	110	147
			IMI	26	84	94	75	70	76	67	52	68	47	36
27	0,92	6,00	BZ	100	355	285	256	218	205	194	178	152	131	118
			NFS	765	562	398	142	121	280	111	106	105	95	92
			IMI	30	278	180	108	73	83	97	88	78	60	45

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (IVa)

Nr.	Gesamt-Fluorid mg	Elektrophorese Rel. %					Bemerkungen
		A	α_1	α_2	B	Σ	
1	6,67	54	6	10	12	18	Pankreasparenchymnekrosen.
2	6,72	62,5	4	8	9,5	16	Cholecystitis. Alkoholabusus.
3	8,56	63	3	5	11,5	17,5	Essentielle Hypertonie, Migräne.
4	8,93	49	3	10	14	24	Endogene Depression.
5	7,35	56,5	3,5	7	13	20	Renale Glucosurie, Hyperacidität.
6	7,15	60	4,5	6,5	11,5	17,5	keine pathologischen Befunde
7	7,61	59	3,5	7,5	12	18	Intermittierende cerebrale Ischämie.
8	7,20	58,5	4,5	10	11	16	Latente Tetanie nach Parathyreoidektomie. Mit 25 Jahren Strumektomie.
9	-	63	3	7	10	17	keine pathologischen Befunde.
10	-	57,5	3,5	7	11	21	Gonarthrose.
11	7,20	54,5	3,5	9	12	21	Nierenkoliken, Weiche diffuse Struma.
12	7,20	59	3	6	10,5	21,5	labiler Hypertonus. Während Untersuchung 2 x 1 Serpasil tel.
13	8,07	50	3	11	13	23	Cerebrale Anfälle, chron. persist. Hepatitis.
14	7,20	63	3	8	11	15	Ulcus duodeni.

SYNOPSIS DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS (IVb)

Nr.	Gesamt Niveau %	Elektrophorese Rel. %					Bemerkungen
		A	a ₁	a ₂	B	γ	
15	7,76	61	3	5,5	11,5	19	Ulcus ventriculi.
16	7,70	61	3,5	7	8,5	20	Proctitis ulcerosa, Recidivulus.
17	7,50	58	3,5	7,5	11	20	Verd. auf Temporallappenepilepsie.
18	6,67	66	4	6	10	14	Endogene Depression. Während Untersuchung Kontrastmitteldarstellung der Gallenblase.
19	7,55	67	4,5	6,5	11	21	Vegetative Labilität. SD geringgradig diffus vergrößert. Kontrastmitteldarstellung d. Gallenblase 6Wo. vor Untersuchung.
20	8,33	56,5	3,5	8,5	10,5	21	Euthyreote Struma. SD diffus vergr.
21	8,23	61	2,5	6	12	18,5	Hyperventilationssyndrom.
22	7,20	59	3	12	13	13	Thrombophlebitis nach möglicher Beckenvenenthrombose.
23	7,55	63	3	8	10	16	Linkseitige Gynkomastie.
24	7,61	61	4	7	13	15	Gynkomastie.
25	7,86	62	3,5	6,5	11,5	16,5	Chron. Alkoholabusus, Barbitarabusus.
26	8,18	56	4	8	16	16	Endogene Depression.
27	7,81	52	4	14	16,5	13,5	Vegetative Labilität, Myopathie.

Abbildung 23

Synopsis aller Befunde bei Hypothyreosen

SYNOPSIS DER HYPOTHYREOSEN (1)

Nr.	Name	Alter	Gewicht kg	h. Nach- schüttung	Thyreotoxischer Index	bas. freies T ₄ (nmol/l)	Index der freien SH-Lipoproteine (µg/l)	$\frac{g}{g}$ $\frac{131}{54}$ Speichern 48h Tage	bas. freies Cortisol (µg)	bas. freies Cortisol (µg)	Cortisol Index (nmol)	Gesamt Cholesterin (mg/l)
1	W. L.	57 J.	64	97	-	1,0	0,77	1,3 3,8 3,3	14	8,8	1,23	246
2	H. L.	66 J.	77	106	-	1,1	0,28	5,3 8,7 9,7	22	13,3	0,93	292
3	K. L.	57 J.	73	107	-	0,6	0,17	0,0 0,4 -	19	11,7	0,22	372
4	M. L.	64 J.	77	106	-	1,0	0,50	4,6 4,3 3,3	19	13,1	0,49	380
5	S. L.	61 J.	81	130	-	0,8	0,04	16,5 18 28	18	11,5	1,61	332
6	M. L.	85 J.	77	106	-	0,8	0,29	2,4 5 5,4	20	13,3	1,66	296
7	K. L.	64 J.	80	110	-	1,0	0,30	0,1 2 0,1	16	21,4	3,42	462
8	L. L.	84 J.	80	108	-	0,3	0,57	1,3 0,3 0,1	16	10,7	1,71	375
9	K. L.	56 J.	64	90	-	1,0	0,01	- - -	17	14,5	2,47	380
10	K. L.	71 J.	57	80	+ 55	1,0	0,22	30 44 51	18,2	18,0	3,27	290
11	M. L.	61 J.	92	138	+ 10	0,6	0,17	10,0 22 26	20,0	18,7	3,76	305
12	K. L.	55 J.	80	114	+ 15	0,8	0,22	0,7 - -	9,2	19,0	1,78	302
13	M. L.	16 J.	70	100	- 11	1,6	0,49	30 40 33	26,8	(8,5,4)	(12,16)	179
14	K. L.	60 J.	90	145	+ 10	1,1	0,34	3,2 7,2 8	23,2	18,0	4,38	405
15	K. L.	60 J.	72	106	- 02	1,5	0,46	18,5 29 29	20,2	20,5	4,10	342

SYNOPSIS DER HYPOTHYREOSEN (II)

Nr.	Vereest.Fett- säuren (mmol/l)	Bilirubin mg % ges. dir.	SGOT ml/ml	SGPT ml/ml	alkal. P-ase I. P.	Amylase mg%	Bronchialeinstent %	ERS mm/h	PI g	Thrombocyten $\times 10^3$	Fe ⁺⁺ mg%	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Ca ⁺⁺ mmol/l
1	--	0,70 0,18	8,7	5,4	6	75	5,1 0,018	4/12 98	98	-	70	154	3,6	-
2	--	0,57 0,27	8,7	5,4	15	60	4,5 0,012	7/24 85	85	138	70	158	4,5	-
3	--	0,52 0,36	5,6	6,0	6	65	7,5 0,040	5/15 92	92	-	108	137	4,1	-
4	--	0,65 0,39	11,2	8,9	16	-	7,0 0,019	14/25 100	100	161	122	136	4,3	-
5	--	0,34 0,12	15,9	8,5	13	90	10,6 0,054	14/51 100	100	146	84	139	4,3	-
6	--	0,44 0,30	5,6	5,4	10	105	1,0 0,004	4/8 95	95	-	-	142	4,1	-
7	--	0,26 0,16	17,2	5,6	15	185	- 0,020	42/75 100	100	210	-	136	3,9	-
8	--	0,62 0,32	9,0	6,7	11	115	8,5 0,056	10/52 88	88	172	80	136	4,1	-
9	--	1,34 0,85	7,2	4,2	52	-	8,5 0,022	155/141 90	90	148	93	134	3,9	-
10	278	0,25 0,12	12,4	5,1	20	70	4,4 0,018	69/110 100	100	-	85	138	5,1	4,9
11	480	0,58 0,22	55,6	50,7	45	168	-	71/117 61	61	172	49	145	4,6	4,6
12	500	0,54 0,12	4,2	10,8	14	172	15,0 0,075	54/55 100	100	-	86	138	4,2	4,5
13	240	2,55 1,66	8,5	4,1	68	96	5,5 0,020	1/4 69	69	192	155	141	4,0	4,7
14	415	0,54 0,08	12,5	15,9	39	148	15,7 0,062	84/125 88	88	-	39	144	4,3	4,5
15	608	0,42 -	15,9	11,1	24	141	-	2/5 70	70	162	75	138	4,0	4,5

SYNOPSIS DER HYPOTHYREOSEN (III)

Nr.	kg	I _{off} mg/mE	Intravenöse Glucosebelastung: BZ (mg%), NFS (uval/l), IMI (uE/ml)												
			Nü	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'		
1	1,56	39,78	BZ	73	363	249	218	182	163	146	132	107	-	-	
			NFS	299	402	381	264	263	213	183	201	205	-	-	
			IMI	-	44	59	45	48	36	28	31	21	-	-	
2	0,81	11,16	BZ	87	269	256	247	235	209	186	165	-	-	-	
			NFS	321	275	246	233	185	175	162	188	-	-	-	
			IMI	21,8	62	63	63	82	78	87	76	-	-	-	
3	1,02	26,75	BZ	77	228	244	232	212	212	173	142	125	-	-	
			NFS	538	493	538	492	347	244	205	202	235	-	-	
			IMI	-	34	45	52	50	45	56	45	34	-	-	
4	1,43	6,67	BZ	72	347	260	228	202	171	158	140	-	-	-	
			NFS	296	229	138	112	99	67	91	83	-	-	-	
			IMI	23,9	300	248	202	172	150	98	92	-	-	-	
5	1,04	65,03	BZ	81	362	300	269	246	223	210	184	164	-	-	
			NFS	334	271	346	313	319	304	270	253	238	-	-	
			IMI	16,2	24	26	37	32	38	27	28	19	-	-	
6	1,37	17,44	BZ	71	334	272	258	206	174	172	143	113	-	-	
			NFS	378	301	264	143	143	110	127	179	190	-	-	
			IMI	11,2	138	98	63	46	52	47	40	21	-	-	
7	0,58	2,90	BZ	57	204	198	184	162	157	155	147	106	-	-	
			NFS	449	536	494	342	276	281	209	245	190	-	-	
			IMI	17,5	200	188	142	96	72	93	71	60	-	-	
8	1,43	4,63	BZ	75	300	278	238	205	180	151	129	105	-	-	
			NFS	238	245	214	163	139	157	109	162	188	-	-	
			IMI	19,5	330	430	295	168	146	118	95	36	-	-	
9	0,87	-	BZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			NFS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			IMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	1,60	3,00	BZ	70	235	232	187	164	-	-	94	79	85	91	
			NFS	462	478	283	180	135	-	-	125	106	123	133	
			IMI	11,5	650	560	350	160	-	-	22	12	18	12	
11	0,85	7,81	BZ	99	306	280	245	230	214	200	200	198	152	138	
			NFS	970	889	860	710	687	425	416	437	695	369	387	
			IMI	79	89	145	148	210	173	231	210	182	-	225	
12	1,14	11,49	BZ	75	297	250	224	197	179	164	146	120	101	80	
			NFS	870	655	583	447	387	209	-	217	275	610	371	
			IMI	16,5	75	89	93	94	95	90	89	70	48	35	
13	1,06	8,28	BZ	108	293	255	224	197	184	170	151	122	108	103	
			NFS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			IMI	32	100	113	116	128	171	131	113	85	125	62	
14	0,82	17,57	BZ	86	297	260	237	219	198	195	179	171	148	137	
			NFS	892	545	497	456	407	391	293	158	141	138	180	
			IMI	30	36	67	76	80	71	72	96	90	94	84	
15	1,60	41,82	BZ	80	277	220	202	151	137	130	-	117	-	-	
			NFS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			IMI	18,5	54	50	39	39	38	37	-	33	21	-	

SYNOPSIS DER HYPOTHYREOSEN (IV)

Nr.	Gesamt- Eiwert g%	Elektrophorese Rel. %					Bemerkungen
		A	α_1	α_2	β	γ	
1	6,67	61	3	7,5	10	18,5	Zungenrundstruma. Skintigraphisch: 5DM großer apichernder Bereich. Tgl.1 Thyben u. 3 x 1 Amphodyn bis 1Wo vor Unters.
2	7,50	92	3	10	12	23	Strumipriva Hypothyreose. SD nicht tastb. Bis 1Wo vor Untersuchung tgl. 1 Thyben. Während Unters. 3x1 Segantin, 2x1/4 Lanicor.
3	-	54	3	6	11	26	Dyshormonogenese (Trapping Defekt). Weiche mediane, vorw. subinternale Struma. Bis 1Wo vor Unters. tgl. 3x1/2 Thyben. Skintigr. unter TSH keine Stimulierung.
4	7,20	50	4,5	13,5	14	18	Strumipriva Hypothyreose. SD diffus verer. Vor Untersuchung nicht therapiert.
5	7,66	63	4	9	9,5	14,5	Idiopathisches Myxödem. SD nicht tastbar. EKG: stark verlang. Rhythmus. Thyreoglobulin AK negativ.
6	7,30	59	4	8	11	18	Strumipriva Hypothyreose. SD nicht tastbar. Thyreoidin bis 6 Men. vor Untersuchung.
7	8,27	49	4	10,5	11,5	25	Idiopathisches Myxödem. SD nicht tastbar. Unter TSH keine Stimulierung. EKG: geringe Frequenzverlangsamung.
8	8,33	62	4	4	10	20	Idiopathisches Myxödem, chron. Hepatitis. SD nicht tastbar. 3x1/2 Thyben bis 4 Tage vor Untersuchung. Unter TSH keine Stimulierung.
9	8,28	35,5	4	10,5	12,5	37,5	Anagebrannte Immunitäthyreoiditis. (Histologie) SD: rechts kleiner Knoten tastbar. Lymphozyten 74 %.
10	7,10	55	4	11	12	18	Sek. Hypothyreose nach HVL-Insuffizienz. Catapresan, Paspertin, Combisyn.
11	8,18	46	4	11	16	23	Idiopathisches Myxödem, Cor pulmonale, chron. Harnwegsinfekt. Bis 10 Tage vor Untersuchung tgl 1/2 Novethyral. Während Unters. 3x1/2 Lanicor, Perphyllon, Iuran.
12	8,13	60	3	9	14	14	Idiopathisches Myxödem. SD nicht tastbar. Thyreoglobulin AK 1: 850.
13	7,97	69	3	6	11	12	Hypothyreose congenital, Sehverhörigkeit. SD nicht tastbar.
14	7,81	50	3	14	15	18	Hypothyreose nach Resektion einer malignen Knotenstruma und Kehlkopfstrahlung. 3x1/2 Lanicor tgl.
15	8,86	59	4	8	14	15	Idiopathisches Myxödem. SD nicht tastbar. Thyreoglobulin AK 1: 20. Während Unters. 10mg Valium, 2x1 Nitrolingual, 1 Megadon tgl.

Abbildung 24

Synopsis aller Befunde bei Hyperthyreosen

SYNOPSIS DER HYPERTHYREOSEN (I)										
Nr.	Alter	Gewicht kg	Wachstum cm	Diagnostischer Index	bas. freies T ₄ (µg/dl)	Index der freien Globulinen (µg/l)	gl. I ₂ -Freisetzung 6h 3h 4h 7h	bas. freies Quotient (µg/l)	bas. freies Quotient (µg/l)	Gesamt Cholesterin (mg/l)
1	20 J.	58	89	+ 26	16,1	62,8	10,11	7,1	0,56	104
2	20 J.	57	77	+ 27	9,2	67,5	6,21	11,9	1,57	114
3	20 J.	51	85	+ 19	10,6	64,0	5,08	37,2	(11,40)	194
4	20 J.	80	106	+ 39	10,2	64,5	6,25	18	2,75	160
5	20 J.	71	71	+ 28	14,0	73,5	10,29	18,6	1,34	169
6	20 J.	65	86	+ 25	9,5	57,0	5,80	6,4	1,29	157
7	20 J.	63	86	+ 32	7,2	50,0	6,17	20,4	8,60	199
8	20 J.	65	85	+ 28	11,0	57,5	6,52	6,7	0,95	112
9	20 J.	85	77	+ 27	15,5	73,0	11,31	29,4	1,55	175
10	20 J.	52	71	+ 10	-	64,5	-	7,5	0,55	202
11	20 J.	59	91	+ 36	10,5	65,8	7,32	11,2	2,54	190
12	20 J.	70	115	+ 30	8,7	52,5	4,56	98,0	4,276	300
13	20 J.	55	86	+ 30	6,4	45,5	3,01	6,4	1,09	94
14	20 J.	71	100	+ 30	7,5	45,4	3,45	26,6	4,52	225
15	20 J.	55	91	+ 30	9,1	50,5	5,41	15,0	1,50	218
16	20 J.	65	84	+ 37	-	65,1	-	16,6	1,83	150
17	20 J.	68	98	+ 30	16,1	74,5	12,65	30,1	3,02	111
18	20 J.	60	98	+ 26	15,5	52,0	8,06	15,0	2,95	104
19	20 J.	61	104	+ 21	6,0	38,0	2,98	28,6	0,25	102
20	20 J.	87	102	+ 55	9,8	58,1	5,10	24,5	1,88	125
21	20 J.	78	100	+ 41	10,8	60,7	9,15	39,0	5,82	185
22	20 J.	69	100	+ 41	12,7	67,5	6,01	98,2	6,45	180
23	20 J.	60	95	+ 34	10,0	66,6	4,66	77,5	6,10	209
24	20 J.	88	94	+ 36	10,0	61,7	10,30	18,4	1,98	94
25	20 J.	98	78	+ 27	10,8	94,9	10,98	16,6	4,10	180
26	20 J.	81	91	+ 34	10,7	64,7	9,11	26,5	4,04	91
27	20 J.	99	93	+ 36	6,7	37,5	8,91	38,0	0,94	144
28	20 J.	97	95	+ 36	-	58,5	-	16,0	5,42	154
29	20 J.	89	79	+ 37	-	59,0	-	21,0	5,10	216
30	20 J.	61	85	+ 31	-	53,0	-	21,7	-	147
31	20 J.	65	98	+ 30	-	55,8	-	-	-	-

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ (II)

№	Verstärkungs- faktor (pwt.1)	Glucose mg % pos. div.	SGOT mU/ml	SGPT mU/ml	alkal. Phos. I.E.	Amylase mg%	Bromthaleinstest S E ₅₇₅	HR mm/h	PI S	Thrombozyten x 10 ³	Fe ⁺⁺ μg%	Na ⁺ mval/l	K ⁺ mval/l	Ca ⁺⁺ mval/l		
1	—	0,60	0,41	11,6	6,6	28	75	8,6	0,026	11/27	81	122	94	139	4,0	—
2	—	1,44	0,80	9,9	5,2	42	60	19,5	0,078	7/15	82	90	89	162	3,8	—
3	—	1,40	0,81	9,9	7,7	22	125	18,6	0,040	15/30	100	87	91	137	4,6	—
4	—	0,73	0,43	11,0	12,3	28	85	5,9	0,026	7/15	100	131	90	161	4,2	—
5	—	0,56	0,40	10,3	7,2	29	90	30,8	0,114	16/43	84	—	67	167	4,3	—
6	—	0,60	0,32	22,4	23,4	37	60	—	0,116	6/15	100	115	75	137	4,0	—
7	—	0,68	0,54	6,7	6,7	15	80	11,0	0,037	8/11	65	82	85	162	4,2	—
8	—	1,17	0,52	11,4	10,8	26	80	15,8	0,044	9/22	100	183	143	136	3,0	—
9	—	0,46	0,28	9,6	9,2	30	80	16,0	0,061	56/96	100	139	47	160	3,8	—
10	—	0,63	0,24	25,0	20,3	14	220	—	0,096	37/61	100	125	56	140	4,1	—
11	—	0,95	0,47	22,0	20,0	15	110	9,7	0,039	15/38	100	—	117	136	3,9	—
12	—	0,74	0,30	9,6	8,5	19	75	20,9	0,081	9/20	100	147	143	160	5,0	—
13	—	0,75	0,27	11,1	11,0	16	—	5,0	0,021	17/40	95	135	—	139	3,9	—
14	—	1,26	0,64	10,1	9,0	25	60	14,6	0,060	15/30	100	—	35	162	3,9	—
15	—	0,50	0,28	11,9	17,5	28	85	6,9	0,025	4/18	100	136	108	144	4,1	—
16	—	0,54	0,19	6,5	4,5	15	130	—	—	12/31	100	113	96	138	3,8	—
17	—	1,62	0,84	17,9	21,5	55	90	46,7	0,168	6/26	100	169	92	160	3,8	—
18	—	0,55	0,21	9,4	9,0	29	—	—	—	1/6	100	134	103	157	4,9	—
19	354	1,32	0,20	6,9	4,9	13	130	3,5	0,016	1/6	100	128	162	161	3,7	4,6
20	324	0,47	0,27	7,1	8,2	16	29	7,3	0,064	6/17	80	164	86	161	4,7	4,7
21	337	0,65	0,39	8,6	10,7	24	54	15,3	0,080	3/6	90	169	62	138	4,1	4,9
22	314	1,67	0,83	11,0	5,5	10	79	—	0,080	5/18	65	200	205	139	4,4	4,7
23	326	0,73	0,19	8,4	11,3	19	167	8,1	0,026	3/16	75	294	112	139	4,5	5,0
24	244	0,65	0,11	15,4	15,4	40	303	36,4	0,107	9/38	100	194	84	165	4,1	4,3
25	330	0,23	0,11	11,1	8,4	26	95	21,8	0,052	9/25	77	146	100	147	4,5	5,3
26	497	0,45	—	7,0	13,8	50	81	10,6	0,030	5/18	100	—	171	149	4,6	4,9
27	178	1,04	—	8,4	7,6	26	230	—	—	6/16	100	167	167	165	3,0	4,0
28	—	0,47	0,23	14,6	11,1	41	119	—	—	11/30	90	186	130	160	3,6	4,9
29	—	0,25	—	11,1	9,7	22	—	3,2	0,010	41/77	100	—	—	160	4,3	5,1
30	—	0,34	—	9,4	7,4	34	144	12,7	0,042	—	100	117	81	137	4,1	4,0
31	294	0,34	—	24,4	5,4	37	113	—	—	43/80	100	238	61	165	4,0	5,1

SYNOPSIS DER HYPERTHYREOSEN (IIia)

Nr.	kg	I _{eff} mg/mE	Intravenöse Glucosebelastung: HZ (mg%), NPS (µval/l), IMI (µE/ml)											
			Nü	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'	
1	1,68	52,16	HZ	77	286	220	186	149	132	116	105	89	-	-
			NPS	1505	1570	1150	402	257	210	237	232	446	-	-
			IMI leer	75	58	17	11	12	12	12	-	-	-	-
2	1,31	72,54	HZ	92	331	269	232	209	183	170	143	-	-	-
			NPS	1130	834	411	291	744	386	359	319	-	-	-
			IMI	19,6	42	31	26	32	36	36	29	-	-	-
3	0,85	8,38	HZ	98	245	229	206	191	177	163	146	-	-	-
			NPS	815	781	525	371	301	240	227	270	-	-	-
			IMI	15,5	77	75	77	104	78	71	86	-	-	-
4	1,55	9,99	HZ	71	259	224	194	163	141	119	-	-	-	-
			NPS	1042	936	594	456	308	331	218	195	-	-	-
			IMI	25,5	150	128	188	118	83	63	55	-	-	-
5	0,85	10,50	HZ	87	248	214	171	-	156	156	142	-	-	-
			NPS	2140	2030	1408	1100	780	555	452	390	248	-	-
			IMI	9	113	49	59	59	60	44	51	36	-	-
6	1,26	16,67	HZ	92	287	230	199	178	161	142	130	-	-	-
			NPS	875	784	337	328	338	320	317	-	-	-	-
			IMI	22,8	158	69	61	55	53	55	32	-	-	-
7	1,24	15,31	HZ	93	286	246	211	-	168	139	141	98	-	-
			NPS	905	630	404	388	297	268	272	300	309	-	-
			IMI	18,1	108	84	84	76	47	58	39	18	-	-
8	1,90	15,73	HZ	89	329	273	216	172	131	122	112	-	-	-
			NPS	945	1004	535	417	378	389	405	393	378	-	-
			IMI	18,5	315	118	79	55	45	33	22	16	-	-
9	1,10	6,26	HZ	89	344	273	266	218	200	184	176	-	-	-
			NPS	1168	970	636	438	458	400	342	396	381	-	-
			IMI	47	200	195	181	185	191	230	168	160	-	-
10	0,92	10,36	HZ	95	324	286	254	-	214	194	188	156	-	-
			NPS	1395	1135	765	637	670	852	806	764	714	-	-
			IMI	17,5	128	79	55	60	89	78	58	39	-	-
11	0,93	15,39	HZ	97	308	248	214	203	187	184	164	149	-	-
			NPS	1709	1510	1010	613	529	477	415	395	364	-	-
			IMI	28,8	192	78	49	47	42	47	33	31	-	-
12	1,72	8,97	HZ	92	345	269	227	192	161	137	121	95	-	-
			NPS	532	458	171	172	179	185	174	149	184	-	-
			IMI	35	360	200	143	143	134	128	70	39	-	-
13	1,15	6,20	HZ	93	400	327	284	247	228	210	187	147	-	-
			NPS	839	774	559	327	229	199	194	195	189	-	-
			IMI	39	210	186	192	230	206	268	230	230	-	-
14	0,99	7,96	HZ	82	282	276	251	241	228	212	200	181	-	-
			NPS	945	1017	738	530	392	307	267	285	263	-	-
			IMI	19	112	80	64	58	63	78	92	105	-	-
15	1,20	18,21	HZ	83	290	250	206	188	167	149	143	115	-	-
			NPS	670	815	438	303	216	197	147	157	185	-	-
			IMI	19	103	76	47	34	46	51	48	35	-	-

SYNOPSIS DER HYPERTHYREOSEN (Iib)

Nr.	kg	Leff mg/mK	Intravenöse Glucosebelastung											
			NH	5'	15'	25'	35'	45'	55'	65'	85'	105'	125'	
16	1,14	13,09	BZ	78	224	170	138	128	119	112	107	97	-	-
			NFS	1180	1321	124	198	180	173	201	213	465	-	-
			IMI	17,6	21	268	31	23	22	20	30	-	-	-
17	1,06	44,08	BZ	108	322	261	238	208	206	178	162	135	-	-
			NFS	1021	980	374	272	232	233	243	276	362	-	-
			IMI	27,5	98	40	42	43	28	29	30	31	-	-
18	1,74	9,37	BZ	78	294	228	191	150	135	114	103	86	-	-
			NFS	645	714	268	206	139	-	196	184	206	-	-
			IMI	44	440	176	140	111	66	63	50	55	-	-
19	1,13	23,51	BZ	105	304	258	227	205	187	162	153	126	104	94
			NFS	890	990	862	611	480	371	343	289	325	476	1007
			IMI	5	60	38	29	33	42	45	44	33	13	14
20	1,30	15,2	BZ	96	304	238	203	182	161	142	136	112	109	100
			NFS	758	875	440	211	185	187	172	150	223	660	884
			IMI	9,5	130	96	71	57	42	33	22	4	-	2
21	1,43	5,32	BZ	108	304	264	219	186	161	146	131	116	109	104
			NFS	603	789	595	417	287	219	195	201	201	355	-
			IMI	76	260	295	300	310	255	220	210	115	85	62
22	1,23	16,46	BZ	106	304	260	225	206	179	163	142	116	104	97
			NFS	921	883	792	415	328	311	293	286	280	476	826
			IMI	24	108	90	91	73	64	51	55	30	19	21
23	0,95	11,31	BZ	78	275	207	193	174	159	145	128	107	95	87
			NFS	670	679	279	149	157	112	110	94	81	183	551
			IMI	6,8	96	49	50	50	55	44	38	21	12	8
24	0,89	9,0	BZ	80	216	184	168	156	147	131	123	105	95	91
			NFS	985	986	606	306	231	244	220	167	177	332	660
			IMI	105	64	47	50	47	46	41	42	28	24	14
25	1,02	8,38	BZ	82	306	226	203	191	184	146	136	110	94	83
			NFS	224	140	138	143	122	106	165	186	268	309	502
			IMI	2,1	84	26	19	27	47	52	40	21	8	5
26	1,34	10,89	BZ	91	328	246	187	167	145	130	123	98	95	86
			NFS	510	485	340	200	110	144	259	115	261	488	419
			IMI	24	220	98	88	76	67	65	42	40	35	34
27	2,27	57,47	BZ	70	479	440	337	247	188	-	144	107	90	81
			NFS	302	594	438	244	329	176	-	112	108	204	507
			IMI	18	49	72	58	95	53	-	63	47	28	26
28	1,06	-	BZ	96	332	284	240	212	196	180	168	-	-	-
			NFS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			IMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	1,02	6,03	BZ	86	296	237	217	190	183	169	150	135	98	86
			NFS	857	824	642	279	213	204	185	162	121	136	186
			IMI	24	280	122	110	132	140	130	153	84	74	77
30	1,09	15,22	BZ	80	268	215	192	177	163	149	130	117	80	81
			NFS	950	664	285	183	164	147	146	172	199	214	400
			IMI	6,5	61	48	29	45	54	59	54	28	22	14
31	1,43	10,71	BZ	90	-	231	193	161	143	124	113	94	88	87
			NFS	1070	276	240	152	123	151	114	-	155	483	965
			IMI	6,8	-	112	29	96	77	20	34	11	30	34

SYNOPSIS DER HYPERTHYREOSEN (IVa)

Nr.	Gesamt-Eiweiß %	Elektrophorese Rel. %					Bemerkungen
		A	α_1	α_2	β	γ	
1	6,89	55,5	1,5	9	11	23	Hyperthyreose. Mittelgröße, weiche, diffus vergr. Struma ohne subst. Anteile. EEG: unregelm. mit 2-Überlagerung. Iodermycin 300 ab 1 Tag vor I.B.P.
2	5,75	54,5	4	6,5	11	24	Hyperthyreose, mandarinengroße Struma, Nicht supprimierbar. Während Untersuchung 3 x 10mg Deciton tgl.
3	7,70	57	3	7	12,5	20,5	Hyperthyreose Struma nodosa, Szintigramm: diffuse Struma. Während Untersuchung 2 x 1 Tabl. Deciton 40.
4	7,20	52	3	10	11	24	Hyperthyreose Struma diffusa. Bis 2 Wo vor Untersuchung 3x1 Pavistan, 1x1/2 Thybon tgl. Während Untersuchung tgl. 3x1 Segontin 60, Ab 3. Tag des R.T. Pavistan.
5	6,16	49	5,5	10,5	12	23	Hyperthyreose Struma diffusa, mit warmen und kalten Bezirken im Szintigramm. 3x1/2 Lanicor u. 3x1 Serpasil während Untersuchung.
6	6,73	48	6	11	10	25	Hyperthyreose Struma diffusa. Szintigramm unauffällig.
7	5,70	67	3,5	9,5	10	10	Hyperthyreose Struma diffusa.
8	6,73	65	4	8	10,5	12,5	Hyperthyreose Struma diffusa. Während Untersuchung 3x0,25mg Reserpin tgl.
9	7,61	43	4	8,5	11,5	33	Hyperthyreose Struma nodosa. Keine warmen u. kalten Knoten im Szintigramm. Während Unters. tgl. 3x1 Segontin.
10	6,37	56	6	13	11	14	Hyperthyreose Struma diffusa. Szintigramm unauffällig. Bis 4 Wo vor Untersuchung Mezaform S.
11	6,67	60	4	8	10	18	Hyperthyreose Struma diffusa. Im Szintigramm: mäßige Vergrößerung der SD. Während der Untersuchung 3x1 Segontin.
12	7,81	54,5	4	10,5	10	21	Hyperthyreose Struma nodosa. Histologie des Op-Präparates: Struma kolloides diffusa macrollicularis, Exophthalmus. Während Unters. 3x1 Segontin tgl.
13	7,66	60	4	9	11	16	Hyperthyreose Struma diffusa mit Konsistenzvermehrung. Suppressionstest negativ.
14	6,21	53,5	4,5	8,5	12,5	21	Hyperthyreose Struma nodosa. Szintigramm: 3 warme Bezirke. Beidseits taubenbei großer Knoten tastb. Während Unters. 3x1 Serpasil und 1x1 Deciton tgl.
15	7,15	53,5	4,5	10	12	20	Hyperthyreose Struma nodosa. Beids. taubenbei großer Knoten tastb. Szintigramm: 1 warmer Bezirk. Suppressionstest negativ.

SYNOPSIS DER HYPERTHYREOSEN (IVb)

Nr.	Gesamt-Eiweiß g%	Elektrophorese Rel. %					Bemerkungen
		A	α_1	α_2	β	γ	
16	6,72	56	3,5	11	10,5	19	Hyperthyreose. SD nicht tastbar. Szintigramm: SD etwas vergrößert. 1 Monat vor Unters. Kontrastmitteldarstellung der Gallenblase. Während Unters. 3x1 Segentin tgl.
17	6,16	59	4	11	11	15	Hyperthyreose Struma diffusa. Während Unters. 3x1 Segentin tgl.
18	6,62	62	3,5	8	9,5	17	Hyperthyreose Struma diffusa. Bis 2 Mon. vor Untersuchung 40 Tbl. Pavistan und Maxaform S. Exophthalmus.
19	6,62	58	3	8	13	18	Hyperthyreose Struma diffusa. Szintigramm: Aktivitätsanreicherung v. Aprikosengröße re; li Lappen nicht darstellbar. J-131 i.S. (48h) erhöht. 3x20mg Deciton u. 3x1/2 Lanicer tgl.
20	6,16	57	4	8	13	18	Hyperthyreose Struma diffusa. Während Unters. 3x20mg Deciton.
21	8,13	52	3,5	9,5	14	21	Hyperthyreose Struma diffusa. Während Unters. 3x20mg Deciton und 3x5mg Valium.
22	6,83	62	4,5	7,5	11	15	Hyperthyreose Struma diffusa. Szintigramm: ohne heiße oder kalte Knoten. J-131 i.S. (48h) erhöht. Während Unters. 10mg Valium.
23	8,23	55	3	9	13	20	Hyperthyreose. Weiche gerade tastb. vergr. SD ohne heiße oder kalte Bezirke. Exophthalmus. Thyreostat. Therapie 1/2 Jahr vor Untersuchung. Während Unters. 1x10mg Valium tgl.
24	6,67	54	3	10	12	21	Hyperthyreose. Szintigramm: gering vergr. SD mit eing. kleinzystischen Aufhellungen. J-131 i.S. (48h) normal. Im Stimulationstest SD kaum stimulierb. Während Unters. 3x20mg Deciton.
25	6,67	60	5	11	13	11	Hyperthyreose. Weiche, diffus vergr. Struma ohne kalte oder heiße Knoten. Während Unters. 2x10mg Valium.
26	6,67	58	3,5	8	11,5	19	Hyperthyreose. Episternal gelegene, deutlich vergrößerte SD mit homogenem Speichermuster. J-131 i.S. (48h) stark erhöht.
27	6,62	58	3,5	7,5	12,5	18,5	Hyperthyreose. Szintigramm: Re SD-Anteil jedavide Struma diffusa mit kirschgr. gut speichernden Knoten. J-131 i.S. (48h) erhöht. Li Exophthalmus. Vor Unters. 3x20mg Thyben, währ. Unters. 3x5mg Valium.
28	6,67	56	3	8	12	21	Hyperthyreose. Szintigramm: mäßig vergr. SD-Figur mit homogenem Speichermuster. J-131 i.S. (48h) stark erhöht. Während Unters. 10mg Valium tgl.
29	8,28	50	4	9	14	23	Hyperthyreoserecidiv. 1966 Struma op. Jetzt drei hypertrophierte SD-Reste, im medianen Anteil knotig. Speicherung mit schütterer Aktivität.
30	6,89	53	5	12	12	18	Hyperthyreose Struma nodosa. Szintigramm: kleinkopfgroßer speichernder Knoten re, li. keine Speicherung.
31	6,57	50	4	11,5	12,5	22	Hyperthyreoserecidiv bei Knotenstruma. SD-Rest vergrößert, mit Knoten im Isthmusbereich. Exophthalmus. Während Unters. 3x5mg Valium, 3x20mg Deciton. Histologie des Op-Präparates: Hyperplastische Struma.

3. Histologische Befunde an Leberstanzzy lindern

Die Gewinnung der Leberstanzzy lindern erfolgte nach der Technik von MENGHINI, wie im Methodenkapitel ausführlich beschrieben. Die lichtoptische Begutachtung des Materials erfolgte mittels genormter Kriterien nach BIANCHI (22). Abb. 25 zeigt die Zusammenfassung der histologischen Auswertung der mikroskopischen Präparate.

Bei der vergleichenden Betrachtung fiel auf, daß die Leberzellverfettung bei H y p o thyreosen am ausgeprägtesten war, wobei der großtropfige, univakuoläre Typ vorherrschte. Resorptionsknötchen, also herdförmige, intralobulärgelegene rundzellige Infiltrationen fanden sich in den Präparaten aller drei Untersuchungsgruppen, jedoch bei den H y p e r thyreosen in höherem Prozentsatz. Neben den unspezifischen Veränderungen, wie leichte Verfettung, intralobuläre Fibrosierung usw., konnten die Präparate von h y p e r thyreoten Patienten praktisch mit über 90 %-iger Sicherheit an den erweiterten Sinusoiden, die sich von dem Bild der kardialen Stauung deutlich unterscheiden, von den anderen Untersuchungsgruppen getrennt werden (53, 66). Eine Erklärung dieser Weitstellung der Sinusoide könnte eine Mehrdurchblutung der Leber im hyperthyreoten Status sein, jedoch liegen bis jetzt keine zuverlässigen Leberdurchblutungsmessungen vor. Natürlich ließe sich die Weitstellung der Sinusoide auch als ein "passives" Phänomen betrachten, wenn man die Möglichkeit einer Atrophie der Leberzellplatten in der Hyperthyreose in Erwägung zieht. Um hier eine Klärung herbeizuführen, müssen planimetrisch ausgewertete histologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Abbildung 26

Histologische Befunde und Diagnosen der Leberstanz-
zylinder bei den Patienten des Vergleichskollektivs

Nr.	Name	Befund	Diagnose
1	Ha.M.	Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, geringe periportale Infiltrate.	Geringe reaktive Hepatitis
2	Ot.P.	Leichte Verfettung, eosinoph. Degeneration, Mallory-Körperchen, periportale Infiltrate.	Geringe alkoholische Hepatitis
3	Sch.F.	Keine LBP durchgeführt.	
4	Pa.A.	Pflanzenzellen, Kernvakuolen, Siderin.	Minimale Leberzellverfettung
5	Mu.J.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Siderin, (Stauung, Resorptionsknötchen)	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
6	Pf.W.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Resorptionsknötchen, kardiale Stauung, weite Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
7	Sch.P.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Ballonzellen, Doppelkerne, periportale Infiltrate, Periklerose d. Gallengänge.	Cholangiohepatitis
8	Pe.P.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Kernvakuolen, Resorptionsknötchen, periportale Fibrose.	Reaktive Hepatitis
9	Wo.H.	Geringe Verfettung, Ballonzellen, Lipofuszin, Siderin, periportale Infiltrate, kardiale Stauung.	Tox.nutr. Hepatitis
10	Zw.L.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate u. Fibrose.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
11	De.M.	Geringe Verfettung, Pflanzen- und Ballonzellen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
12	Mü.F.	Geringe Verfettung, Degeneratknötchen, Lipofuszin, Siderin, kard. Stauung.	Zustand nach abgel. Hepatitis, Stauung
13	Ty.I.	Eosinoph. Degeneration u. Nekrosen, Ballonzellen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, periportale Infiltrate und Fibrose.	Chronisch persist. Hepatitis
14	Se.A.	Periportale Infiltrate u. Fibrose	Normale Leber
15	Ac.S.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Siderin.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
16	Sch.R.	Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
17	Ka.L.	Geringe Verfettung, eosinophile Degeneration, Lipofuszin.	Kein wesentl.path. Befund
18	Wo.F.	Minimale Verfettung.	Normale Leber
19	Tr.H.	Geringe Verfettung, periportale Fibrose, periportale Infiltrate.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
20	Be.M.	Minimale Verfettung, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Normale Leber
21	Wa.G.	Starke Lipofuszeinlagerung, geringgradig erweiterte Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
22	At.W.	Mäßige großtropfige Verfettung, eosinophile Degeneration, Mallory Körperchen, Pflanzenzellen, Ballonzellen, eosinophile Kerneinschlüsse, Doppelkerne.	Alkoholheber
23	Kr.U.	Mäßige großtropfige Verfettung, eosinophile Degeneration, Mallory Körperchen, Pflanzenzellen, Doppelkerne, Lipofuszin, mäßige Erweiterung der Sinusoide.	Alkoholheber
24	Ge.V.	Mäßige großtropfige Verfettung, Pflanzenzellen, Leberkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, geringe Fibrosierung der Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
25	Ad.J.	Polygonale Hepatozyten, Pflanzenzellen, Doppelkerne, geringe zelluläre Infiltrate in den Glisson'schen Feldern, mäßige periportale Fibrose.	Kein wesentl.path. Befund

Abbildung 27

Histologische Befunde und Diagnosen der Leberstanz-
zylinder bei Hypothyreosen

Nr.	Name	Befund	Diagnose
1	Ha.I.	Geringe Verfettung, eosinophile Degeneration, Pflanzenzellen, fedrige Degeneration, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Fibrose.	Zustand nach tox. nutr. Hepatitis
2	Ko.J.	Geringe Verfettung, fedrige Degeneration, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Resorptionsknötchen.	Mäßige tox. nutr. Hepatitis
3	Aö.E.	Geringe Verfettung, fedrige Degeneration, Lipofuszin, Siderin.	Minimale Leberzellverfettung
4	Hi.J.	Geringe Verfettung, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin.	Minimale Leberzellverfettung
5	Sp.T.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Kernvakuolen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, zentroacinäre Fibrose.	Geringe reaktive Hepatitis
6	Mü.J.	Pflanzenzellen, eosinophiler Kerneinschluß, Doppelkerne, Lipofuszin, Resorptionsknötchen.	Tox. nutr. Hepatitis
7	Kr.K.	Geringe Verfettung, eosinophile Degeneration, Pflanzenzellen, Kernvakuolen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, leichte kardiale Stauung.	Mäßige kardiale Stauung
8	Ki.R.	Geringe Verfettung, Kernvakuolen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, periportale Infiltrate.	Chronisch persist. Hepatitis
9	Ku.A.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Kernvakuolen, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate und Fibrose, kardiale Stauung.	Tox. nutr. Hepatitis kardiale Stauung
10	Dö.P.	Mäßige zentroacinäre Erweiterung der Sinusoide, Doppelkerne, Pflanzenzellen, Lipofuszin, geringe mesenchymale Infiltration d. Periportalfelder bei leichter Fibrosierung.	Zustand nach tox. nutr. Hepatitis, mäßige kardiale Stauung
11	Hö.r.	Großtropfige Verfettung in 40% bei ausgesprochener Fibrosierung mit beginnendem cirrhotischen Umbau. Eosinophile u. granulozytäre Infiltrate, geringgradig gewucherte v. Kupfer'sche Sternzellen, vereinzelt Lochkerne, Doppelkerne.	Chron. persist. Hepatitis
12	Mü.n.	Ausgeprägte großtropfige Verfettung in 60%, mäßige entzündl. Infiltration, Pflanzenzellen, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, mäßige periportale Fibrose.	Fettleber II
13	Wa.G.	Vereinzelt Lochkerne, Doppelkerne, Pflanzenzellen, zentrolobuläre Hyperämie.	rein wesentl. path. Befund
14	Ad.E.	Pflanzenzellen, Doppelkerne, Lipofuszin, (Periportalfelder nicht beurteilbar).	rein wesentl. path. Befund
15	Le.A.	Großtropfige Verfettung in 20%, Pflanzenzellen, Lipofuszin.	Fettleber I

Abbildung 28

Histologische Befunde und Diagnosen der Leberstanz-
zylinder bei Hyperthyreosen

Nr.	Name	Befund	Diagnose
1	Ob.E.	Lochkerne, Lipofuszin, Hämosiderin, Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Mäßige toxisch nutritive Hepatitis
2	Ke.E.	Schwerste Leberzellverfettung, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Resorptionsknötchen, periportale Fibrose, Sinus verbreitert.	Mäßige tox. nutr. Hepatitis, Fettleber
3	Um.K.	Pflanzenzellen, Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate u. Fibrose, weite Sinusoide.	Mäßige toxisch nutritive Hepatitis
4	Ra.R.	Geringe Verfettung, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Mäßige toxisch nutritive Hepatitis
5	Mü.M.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, weite Sinusoide.	Mäßige Leberzellverfettung
6	St.E.	Eosinophile Degen., Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Sinus verbreitert, Resorptionsknötchen.	Tox. nutr. Hepatitis
7	Sch.H.	Lochkerne, Doppelkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate u. Fibrose, weite Sinusoide.	Tox. nutr. Hepatitis
8	Be.H.	Geringe Verfettung, eosinoph. Degen., Kernvakuolen, Lochkerne, Doppelkerne, Siderin, Lipofuszin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate, kardiale Stauung.	Tox. nutr. Hepatitis
9	We.A.	Geringe Verfettung, eosinophile Degen., Pflanzenzellen, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Tox. nutr. Hepatitis
10	Go.P.	Keine LBP durchgeführt.	
11	Mü.A.	Geringe Verfettung, Lochkerne, Lipofuszin, Resorptionsknötchen, Siderin, weite Sinusoide.	Tox. nutr. Hepatitis
12	Kl.R.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, kardiale Stauung.	Tox. nutr. Hepatitis
13	Ba.J.	Geringe Verfettung, Pflanzenzellen, Lochkerne, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen.	Tox. nutr. Hepatitis
14	Ba.L.	Verfettung, Parenchymnekrosen, Lochkerne, Siderin, Resorptionsknötchen.	Tox. nutr. Hepatitis Fettleber
15	Me.H.	Geringe Verfettung, Lipofuszin, Siderin, Resorptionsknötchen, periportale Infiltrate u. Fibrose, weite Sinusoide.	Tox. nutr. Hepatitis

Abbildung 28

Fortsetzung

Nr.	Name	Befund	Diagnose
16	Ku.P.	Lipofuszin,Siderin,Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Geringe tox.nutr. Hepatitis
17	Xa.A.	Geringe Verfettung,eosinophile Nekrosen, Ballonsellen,fedrige Degen.,Lipofuszin, Resorptionsknötchen,weite Sinusoide.	Tox.nutr.Hepatitis
18	Go.M.	Minimale Veränderungen,weite Sinusoide	Kein path.Befund
19	Uh.P.	Ungleichgroße Leberparenchymkerne,geringe Perisklerose d.Gallengänge,mäßig erweit. Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
20	Kl.K.	Vereinzelt eosinoph. Nekrosen,Pflanzenzellen,Lochkerne,Doppelkerne,Lipofuszin, mäßig erweiterte Sinusoide.	Geringe reaktive Hepatitis
21	Ob.J.	Lochkerne,Doppelkerne,geringe periportale Fibrose,ausgeprägt weite Sinusoide.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
22	Bi.E.	Lochkerne,periportale Infiltrate,bei geringer periportaler Fibrose,mäßig erweiterte Sinusoide.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
23	Fr.H.	Vereinzelt Lochkerne,zentrolobulär gelegenes Lipofuszin,herdförmige Vermehrung d.v.Kupffer'schen Sternzellen,Resorptionsknötchen,mäßige kardiale Stauung,weite Sinusoide.	Tox.nutr.Hepatitis
24	Ge.E.	Lochkerne,Doppelkerne,Vermehrung der v. Kupffer'schen Sternzellen,vereinzelte Zellnekrosen mit Anhäufung von eosinoph. u. segmentkernigen Leukozyten in den Sinusoiden,periportale Fibrose,weite Sinusoide.	Tox.nutr.Hepatitis
25	Sc.L.	Ungleichgroße Leberparenchymkerne,Doppelkerne,weite Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
26	Fr.M.	Lochkerne,Doppelkerne,mäßige periportale Fibrosierung,mäßig erweit. Sinusoide.	Kein wesentl.path. Befund
27	Pi.I.	Weite Sinusoide	Normale Leber
28	En.L.	Doppelkerne,schütter Infiltration der Glisson'schen Felder,Resorptionsknötchen, weite Sinusoide.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
29	Le.P.	Lochkerne,Doppelkerne,mäßige Vermehrung d.v.Kupffer'schen Sternzellen,geringe periportale Fibrose,weite Sinusoide.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis
30	Ha.K.	Lochkerne,Doppelkerne,mäßige periportale Fibrose,weite Sinusoide.	Mäßige tox.nutr. Hepatitis.

4. Enzymaktivitäten in Leberstanzzy lindern und Muskelbiopsiematerial von Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung

Von der Aktivität eines Enzyms und der Größe des damit verbundenen Substratflusses in dem jeweilig betroffenen Stoffwechselweg können Rückschlüsse auf die Einwirkung von Schilddrüsenhormonen im Intermediärstoffwechsel gezogen werden. Jedoch muß vorausgesetzt werden können, daß Veränderungen der Enzymaktivitäten nicht artifiziell durch den Vorgang des Einfrierens und der Aufbewahrung hervorgerufen werden. Wie Abb. 29 zeigt, ist verglichen mit sofort analysierten Gewebeproben, bei Aufbewahrung über 10 Wochen bei -80°C ein Abfall der Enzymaktivitäten nur bei Hexokinase, Glucokinase, Glucose-6-phosphat Dehydrogenase und Aspartatamino-transferase festzustellen, wogegen bei Glutamatdehydrogenase eine Zunahme zu verzeichnen ist. Die Anzahl und Auswahl der hier gemessenen Enzyme erfolgte im wesentlichen nach 2 Kriterien:

- Die durch Leberpunktion gewonnenen Gewebemengen sind begrenzt (30 - 50 mg) und lassen deshalb nur die Bestimmung der Schlüsselenzyme der jeweiligen Stoffwechselwege zu.
- Aus experimentellen Befunden mit schilddrüsenhormonbehandelten oder thyreoidektomierten Tieren sind Aktivitätsänderungen verschiedener Enzyme bekannt (94). Durch die Auswahl der Enzyme in unserer Untersuchungsreihe sollte überprüft werden, inwieweit die Ergebnisse dieser Tierexperimente, die mit sehr hohen Hormondosen durchgeführt wurden, auf menschliche Verhältnisse übertragbar sind.

Abbildung 29

Enzymaktivitätsänderungen als Aufbewahrungseffekt

Die Messungen wurden mit Gewebeproben der Ratte durchgeführt.

Enzyme	PGH	BL	GE	GGP/DE	TPH	m-GDH	c-GDH	EDF-ase	PEP-CK	CS	LDH	SDH	GL/ODH	KUR	AAT	LDH
sofortige Messung	4638	152	165	272	4625	60	4103	405	50	119	1059	800	10279	12246	4332	3280
Messung nach 10 wöch. Aufbewahrung bei -80°C	4158	90	80	139	4730	58	3800	308	50	130	1036	780	13741	28479	3040	2900

a. Enzymaktivitäten in Leberstanzzyllindern

Die Enzymaktivitäten sind im folgenden mit dem Gewebsgewicht korreliert (μM Substrat Verbrauch $\times \text{h}^{-1} \times \text{g}$ Frischgewicht $^{-1}$), weil angenommen werden kann (Abb. 30), daß sowohl lösliches als auch strukturgebundenes Protein unverändert im Lebergewebe von hyper- und hypothyreoten Patienten verbleiben. Abbildung 30 zeigt die Enzymaktivitäten in Überstands- und Sedimentsfraktionen des Gesamthomogenates von Leberstanzzyllindern bei Hypo- und Hyperthyreosen sowie den Patienten des Vergleichskollektivs.

Abbildung 30

Enzymaktivitäten ($\mu\text{M/h} \times \text{g Frischgewicht}$) in Überstands- und Sedimentsfraktionen des Gesamthomogenates von Leberstanzzyllindern der Patienten des Vergleichskollektivs, Hypothyreosen und Hyperthyreosen mit Angabe der Signifikanzen

Enzyme	Vergleichskollektiv	N	Hypothyreosen	N	Hyperthyreosen	N
PGM P	7373 $\pm$ 2406 •	18	6380 $\pm$ 2207 •	7	4460 $\pm$ 2032 <0,2 <0,01	11
HK P	122 $\pm$ 67 •	18	59 $\pm$ 12 <0,1 <0,05	7	98 $\pm$ 45 •	14
GK P	81 $\pm$ 77 •	9	71 $\pm$ 38	3	45 $\pm$ 23 <0,2	10
G6PDH	30 $\pm$ 17	14	33 $\pm$ 24	6	24 $\pm$ 13	10
TPDH P	4946 $\pm$ 853 • 0,005	20	4497 $\pm$ 982 <0,005 <0,2	7	6089 $\pm$ 482 •	15
m-GDH P	22 $\pm$ 11 <0,2 •	17	13 $\pm$ 6 <0,05 <0,05	7	25 $\pm$ 12 • •	14
c-GDH	1849 $\pm$ 575	16	944 $\pm$ 308	7	1399 $\pm$ 801	10
HDP-ase	253 $\pm$ 19	5	-	-	279 $\pm$ 16	5
PEP-CK P	955 $\pm$ 55	5	594 •	2	1195 $\pm$ 412 <0,1	10
ME	13	5	5	2	59	6
CS	93 $\pm$ 64	18	59 $\pm$ 6	7	76 $\pm$ 32	8
IDH	1149 $\pm$ 651	18	864 $\pm$ 239	7	682 $\pm$ 322	11
SDF P	309 $\pm$ 216	17	158 $\pm$ 49 <0,02	7	303 $\pm$ 123 •	14
GLUDH	8190 $\pm$ 2878	18	6058 $\pm$ 2525	7	6333 $\pm$ 2749	11
AAT	4592 $\pm$ 1837	17	2988 $\pm$ 1098	7	3512 $\pm$ 1506	11
MDH P	12066 $\pm$ 4058	18	9543 $\pm$ 2301 <0,2	7	11620 $\pm$ 2800 •	11
FLAD	1224 $\pm$ 634	18	1153 $\pm$ 545	7	959 $\pm$ 736	11
CAT	98	3	23	2	162 $\pm$ 31	3
Ges. Protein mg/g PG	101 $\pm$ 41	20	117 $\pm$ 41	7	108 $\pm$ 31	14

In der Gruppe der hyperthyreoten Patienten läßt sich ein Abfall der Phosphoglucomutase im Verhältnis zu Hypothyreosen und Vergleichskollektiv feststellen. Vermutlich hängt dies mit der Entleerung der Glykogenspeicher der Leber bei Hyperthyreose (171) zusammen, wie auch aus elektronenoptischen Aufnahmen deutlich zu erkennen ist (66, 132).

Bei Hypothyreose findet man eine Abnahme der Hexokinase-Aktivität, wogegen die Glucokinase, die nur im Lebergewebe vorkommt (96), und eine sehr hohe k_M für Glucose ($10^{-2}M$) aufweist (89), bei Hyperthyreose vermindert ist. Experimentell wurde ebenfalls (132) eine dosisabhängige Verminderung der Glucokinaseaktivität bei thyreotoxischen Tieren gefunden, wobei jedoch angefügt werden muß, daß die anderen Hexokinase-Isoenzyme keine Aktivitätsänderung erfahren. Im Gegensatz zu tierexperimentellen Befunden an der Ratte, ergaben sich keine Aktivitätsänderungen der Glucose6phosphat-Dehydrogenase bei menschlichem Untersuchungsmaterial.

Eine deutlich Steigerung der Aktivität der Triosephosphat-Dehydrogenase war bei Hyperthyreose festzustellen, wogegen bei hypothyreoten Patienten eine Aktivitätsmin- derung gemessen wurde.

Das Schlüsselenzym des Glycerophosphatcyclus, die mitochondriale Glycerophosphat-Dehydrogenase, erwies sich bei Hyperthyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv als nur schwach erhöht. Dagegen konnte eine Signifikanz für den Unterschied der Mittelwerte der Hyperthyreosen und Hypothyreosen gesichert werden ($p < 0,05$).

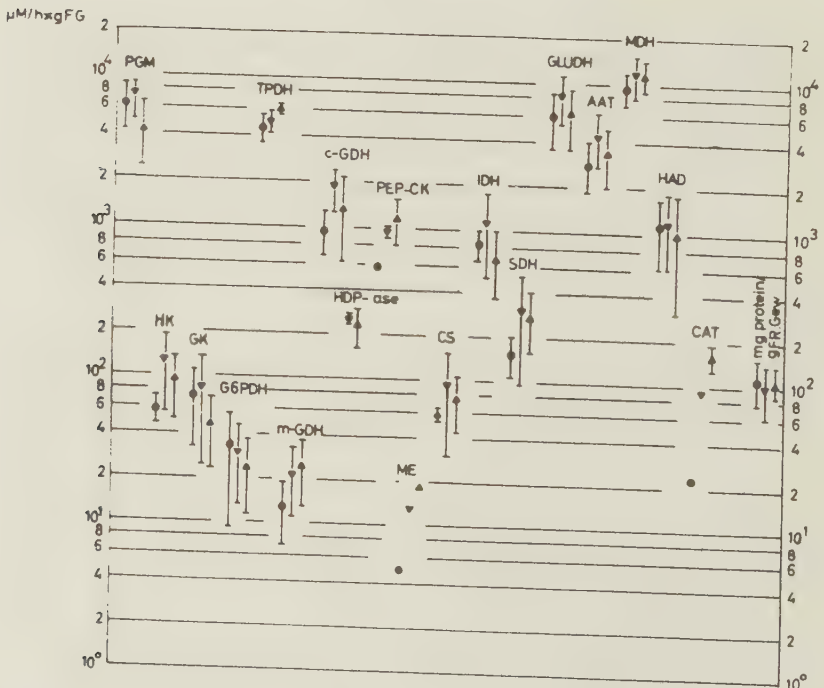
Der Substratfluß im Stoffwechselweg der Gluconeogenese wurde durch die Messung der Hexosediphosphatase und der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase überprüft. Dabei zeigte sich nur bei der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase im hyperthyreoten Status ein Aktivitätsanstieg, bei Hypothyreosen ein Aktivitätsabfall, jedoch war die Anzahl der Untersuchungen (Hyperthyreose N=5, Hypothyreose N=2) zu klein, um endgültige Aussagen machen zu können.

Die Aktivität der NADP-Malatdehydrogenase zeigte einen ausgeprägten Abfall bei Hypothyreose und einen Anstieg im hyperthyreoten Zustand, wogegen die Aktivität der NAD-Malatdehydrogenase nur minimale Veränderungen aufwies. Ähnlich gering waren die Aktivitätsänderungen bei der Succinatdehydrogenase. Andere Enzyme des Zitronensäurezyklus, Citratsynthase, NADP-Isocitratdehydrogenase, Glutamatdehydrogenase, Aspartataminotransferase zeigen in ihrem Verhalten ebenfalls geringen Aktivitätsabfall bei Hyperthyreose.

Die Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (Fettsäureoxydation) zeigt, wie aus Aktivitätsmessungen mit Rattenlebern bereits bekannt, auch beim Menschen keine Änderung bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen. Die Aktivität der Carnitin-Acetyltransferase jedoch, ist bei Hyperthyreosen wesentlich erhöht, bei hypothyrectem Untersuchungsmaterial erniedrigt. Dies ist ein insofern interessanter Befund, als die Carnitin-Acetyltransferase eine Rolle im intra-extramitochondrialen Acetylaustausch spielen könnte (30, 65), und außerdem die lange bekannte Zunahme des Fettsäureumsatzes bei Hyperthyreose (57) zu erklären vermöchte.

Abbildung 31

Änderungen der Enzymaktivitäten in Leberstanzzyllindern bei den Patienten des Vergleichskollektivs (▼), Hypothyreosen (●) und Hyperthyreosen (▲). Angegeben sind die Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung in logarithmischem Maßstab



Nachdem unserer Erfahrung nach der "Index der freien Schilddrüsenhormone" die biologische Wirkung der Schilddrüsenhormone am besten beschreibt, lag es nahe, zu versuchen, die Aktivitätsänderungen der einzelnen Enzyme mit dem Index der freien Schilddrüsenhormone zu korrelieren. Wie Abbildung 32 zeigt, ließ sich für die Phosphoglucomutase (PGM), die Glucokinase (GK) und die Triosephosphat-Dehydrogenase (TPDH), korreliert mit den Werten des "Index der freien Schilddrüsenhormone" der zusammengefaßten drei Untersuchungskollektive, eine schwache Signifikanz ($p < 0,1$) ermitteln. Für die mitochondriale Glycerphosphat-Dehydrogenase (m-GDH) ließ sich, korreliert mit dem "Index der freien Schilddrüsenhormone", nur bei der Zusammenfassung von Hypothyreosen und Vergleichskollektiv eine Signifikanz ($p < 0,1$) sichern. Bei der NADP-Malatdehydrogenase (ME) war trotz hohem Korrelationskoeffizienten ($r = 0,593$) auf Grund der kleinen Untersuchungszahl ($N=6$) keine Signifikanz zu finden.

Abbildung 32

Ergebnis der Korrelierbarkeit der gefundenen Leberenzymaktivität mit der Größe des jeweiligen Index der freien Schilddrüsenhormone mit Angabe der Signifikanz

Enzym	Untersuchungsgruppe	N	Korrelationskoeff.	Signifikanz
PGM	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	24	0,400	$p < 0,1$
	Hyperthyr. + Vergleichskoll.	19	0,381	n.s.
GK	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	15	0,462	$p < 0,1$
TPDH	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	27	0,334	$p < 0,1$
	Hyperthyr. + Vergleichskoll.	22	0,297	n.s.
m-GDH	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	25	0,086	n.s.
	Hypothyrr. + Vergleichskoll.	15	0,478	$p < 0,1$
c-GDH	Hypothyrr. + Vergleichskoll.	14	0,107	n.s.
PEP-CK	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	6	0,178	n.s.
ME	Hyperthyr.+ Hypothyrr.+ Vergleichskoll.	6	0,593	n.s.
HAD	Hyperthyr. + Vergleichskoll.	19	0,178	n.s.

b. Enzymaktivitäten in Muskelbiopsiematerial

Wie im Methodenkapitel beschrieben, wurde die Biopsie jeweils aus dem rechten oder linken m. tibialis ant. entnommen. Nach Schmalbruch (153) stellt sich der m. tibialis ant. als Muskel verschiedener Fasertypen dar, wobei er 19 % "weiße", 35 % "gemischte" und 46 % "rote" Muskelfasern enthält. Dies erscheint insofern wichtig, als KUBISTA et al. (100) fanden, daß bei experimenteller Thyreotoxikose ein Anstieg der mitochondrialen Glycerphosphat-Dehydrogenase nur in "roten" Muskelfasern und im Herzmuskel, jedoch nicht in "weißen" Muskelfasern auftritt. Die Untersuchung des menschlichen Muskelbiopsiematerials zeigte keinen Anstieg der m-Glycerophosphat-Dehydrogenase bei Hyperthyreosen, wie aus Abbildung 33 ersichtlich. Ausschließlich für die Zunahme der Hexokinase-Aktivität bei hyperthyreotem Muskel konnte eine Signifikanz für den Unterschied der Mittelwerte der Hyperthyreosen und des Vergleichskollektivs ($p < 0,05$) gesichert werden. Der Anstieg der Hexokinase-Aktivität wird durch das Isoenzym II hervorgerufen, das Isoenzym I ist davon nicht betroffen. Dieser Befund deckt sich mit tierexperimentellen Ergebnissen von SMITH (168), BARGONI (14) und KUBISTA et al. (100).

Abbildung 33

Änderungen der Enzymaktivitäten von Muskelbiopsie-
material bei Patienten des Vergleichskollektivs
und Hyperthyreosen

Enzym	Vergleichskollektiv		N	Hyperthyreosen		N
Phosphorylase a + b	914	±	450	3	700 ± 310	6
Hexokinase p	62	±	16	4	103 ± 28	7
	< 0,05				•	
Triosephosphat Dehydrogenase	14162	±	4065	3	12581 ± 4511	6
Lactat Dehydrogenase	10041	±	4909	3	8362 ± 1732	6
m-Glycerophosphat Dehydrogenase	23	±	0,6	3	24 ± 6	6
ß-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase	262	±	133	3	247 ± 151	6
Citrat Synthase	132	±	52	3	152 ± 42	6

5. Diskussion der biochemischen Befunde

Wenn man, wie bei unseren Untersuchungen geschehen, von der Enzymaktivität in Extrakten von Biopsiematerial auf den Substratfluß und die Aktivität einzelner Stoffwechselwege schließen will, so sollten vorher einige Fragen in Erwägung gezogen werden:

Es ist trotz hochentwickelter Aufschluß- und Meßverfahren keine Angabe darüber möglich, ob die unter optimalen Bedingungen in vitro gemessene Enzymaktivität mit der Höhe der Aktivität des Enzyms in vivo übereinstimmt, da in der lebenden Zelle keine ubiquitäre Enzymverteilung, sondern eine distinkte Lokalisation in Kompartimenten vorliegt.

Eine Beeinflussung der Höhe der Enzymaktivitäten durch Einfrieren und Lagerung über teilweise mehrere Wochen konnte, wie ein Versuch mit Biopsiematerial aus der Ratte (Abb. 23) zeigt, im wesentlichen ausgeschlossen werden. Die Aktivitätshöhe eines Enzyms spiegelt nicht unbedingt die Aktivität eines Stoffwechselweges wieder, da auch durch Änderung des Substratangebotes eine Flußänderung in dem jeweiligen Stoffwechselweg eintreten kann, ohne daß dies unbedingt einen erheblichen Enzymaktivitätsanstieg zur Folge haben muß. Trotzdem kann der Aktivitätsspiegel eines Enzyms, unter optimalen, standardisierten Bedingungen gemessen, als Maß der Enzymkonzentration, bzw. als relativer Parameter der metabolischen Kapazität gelten (134).

Nachdem Enzymmessungen bei experimenteller Thyreotoxikose an Ratten (94) eine signifikante Steigerung der mitochondrialen Glycerolphosphat-Dehydrogenase (m-GDH) erbracht hatten, lag es nahe diesen hochinteressanten Befund bei menschlichem Material zu überprüfen.

Die besondere Bedeutung der m-GDH, welche eine ausgesprochene Induzierbarkeit durch Schilddrüsenhormone zeigt (102), liegt in der Regulation des Elektronentransports zwischen dem extramitochondrialen NADH und dem intramitochondrialen Cytochromsystem, wobei die Mitochondrienmembran für NADH offenbar nicht durchlässig, für Glycerolphosphat hingegen passierbar ist.

Eine Aktivitätssteigerung der m-GDH ergäbe also eine vermehrte Einschleusung von Wasserstoff, aus dem Glycerolphosphat stammend, in die Atmungskette, wobei von den Flavoproteinen bis zum Sauerstoff eine Bildung von nur 2 ATP / mol Wasserstoff resultieren würde; bei Einschleusung des Wasserstoffs über intramitochondriales NADH in die Atmungskette entstehen pro Mol Wasserstoff jedoch 3 ATP. Aus energetischer Sicht betrachtet, bedeutet eine Aktivitätserhöhung der m-GDH also eine verminderte ATP-Produktion bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch, was der von MARTIUS postulierten Entkopplung der Atmungskette (117) durch Schilddrüsenhormone entspräche.

Bei unseren Untersuchungen von hyperthyreotem Biopsiematerial konnte keine wesentliche Steigerung der mitochondrialen Glycerolphosphat-Dehydrogenase in Leber und Muskel im Verhältnis zum Vergleichskollektiv festgestellt werden. Dies mag einmal daran liegen, daß im Tierexperiment wesentlich höhere Schilddrüsenhormondosen verabreicht wurden (Faktor 10^2 - 10^3), als der täglichen Schilddrüsenhormonausschüttung beim Menschen im hyperthyreoten Status entspricht; demnach wäre die im Experiment gefundene Aktivitätssteigerung der m-GDH als pharmakologische Wirkung nicht auf menschliche Verhältnisse übertragbar. Zum anderen muß in Erwägung gezogen werden, daß die Aktivitätserhöhung der m-GDH bei der Ratte ein artspezifischer Befund ist,

nachdem ähnliche Fütterungsversuche mit Schilddrüsenhormonen beim Meerschweinchen keinen oder nur sehr geringen Aktivitätsanstieg der Leber mit m-GDH zeigten (132).

Es ist bekannt, daß in der hyperthyreoten Rattenleber auch andere Flavoproteine (Xanthinoxidase, Glycolsäureoxidase (39), L-Aminosäureoxidase (139), NADP-Cytochrom-c-Reduktase (137), Succinatdehydrogenase (102) und Enzyme des Riboflavinstoffwechsels (Flavokinase) (118, 144)) eine Aktivitätssteigerung zeigen, doch läßt das Ergebnis der m-GDH-Bestimmung der menschlichen Leber allein keinen Rückschluß auf das Verhalten der anderen Flavoproteine zu.

Die Glucokinase, ein Glucose phosphorylierendes Enzym, das nur in der Leber gefunden wird, ist sowohl glucose- und insulinabhängig als auch glucosespezifisch (89). Da bei genügendem Glucoseangebot der für die Glucoseverwertung limitierende Schritt in der Phosphorylierung von Glucose zu Glucose-6-phosphat liegt, kommt der Verminderung der Glucokinaseaktivität bei Hyperthyreosen große Bedeutung zu. Unsere Untersuchungen des Kohlenhydratstoffwechsels ergaben bei 42 % der hyperthyreoten Patienten (Abb. 13) eine pathologische Glucosetoleranz. HORNRICHTER et al. (89) konnte in tierexperimentellen Untersuchungen an der Ratte einen Zusammenhang zwischen dem Glucokinasespiegel der Leber und der Glucosetoleranz finden. Unseren Ergebnissen zufolge ließe sich demnach ein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem Absinken der Glucokinaseaktivität der Leber und der verschlechterten Glucosetoleranz bei Hyperthyreose postulieren.

Das signifikante Absinken der Aktivität der Phosphoglucomutase bei Hyperthyreose läßt an einen Zusammenhang mit der immer wieder in der Literatur beschriebenen Glycogenarmut der Leber denken (66); im Tierexperiment geht die Verminderung der Phosphoglucomutase mit einer Verminderung der Enzyme der Glycogensynthese einher (12), so daß die Glycogenarmut auf einer Verringerung des Glycogenauf- und -abbaus beruhen könnte.

Die signifikante Aktivitätssteigerung der Triosephosphat-Dehydrogenase (TPDH) bei Hyperthyreosen im Verhältnis zum Vergleichskollektiv läßt auf eine Zunahme der glycolytischen Kapazität der hyperthyreoten Leber schließen. Der bei Hyperthyreosen erhöhte Glycerinspiegel, der aus dem vermehrten Umsatz der nicht veresterten Fettsäuren resultiert (150), könnte einen Einfluß auf das Substratangebot im Glycolyseweg über eine Zunahme an Dihydroxyacetonphosphat bzw. Glycerinaldehydphosphat haben, und damit eine Aktivitätssteigerung der TPDH durch "Induktion" nach sich ziehen. In diesem Zusammenhang ist der Befund der Aktivitätserhöhung der Carnitin-Acetyltransferase bei Hyperthyreosen zu erwähnen, der möglicherweise die Zunahme des Umsatzes der freien Fettsäuren über einen intra-extramitochondrialen Acetylaustausch zu erklären vermöchte.

Die Aktivitätssteigerung der Phosphoenolpyruvat Carboxykinase im hyperthyreoten Status legt trotz der bisher kleinen Untersuchungsanzahl ($N=5$) die interessante Vermutung einer Erhöhung der Gluconeogeneserate nahe, da aus der Literatur bekannt ist, daß bei experimenteller Thyreotoxikose eine Aktivitätssteigerung der Phosphoenolpyruvat Carboxykinase in der Rattenleber mit einer erhöhten Gluconeogenese einhergeht (13, 27, 120). Dies scheint eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die zu beobachtende Minderung der Glucosetoleranz bei Insulinmterempfindlichkeit zu sein.

Bei der Untersuchung des Muskelbiopsiematerials zeigte nur das Hexokinase Isoenzym II einen signifikanten Anstieg im hyperthyreoten Status. Eine Erklärungsmöglichkeit besteht in der Annahme, daß diese Aktivitätssteigerung eine Antwort auf erhöhte Glucosepermeabilität darstellt, da bekannt ist, daß die D-Xylose Aufnahme in Ratten- und Froschmuskel unter Einwirkung von Trijodthyronin beschleunigt vor sich geht (32, 133). Eine Zunahme des Kohlenhydratabbaus im Muskel steht natürlich mit dem Metabolismus des Gesamtorganismus in enger Verbindung, und könnte daher als Erklärung der signifikanten Steigerung des Grundumsatzes bei Hyperthyreosen mitherangezogen werden (100, 171).

Generell muß die Frage gestellt werden, ob die beobachteten Änderungen der Enzymaktivitäten allein auf Schilddrüsenhormonwirkungen zurückzuführen, oder sekundärer Natur sind. URETA et al. (175) konnte zeigen, daß der Glucokinasespiegel der Rattenleber nach Adrenalingabe eine merkliche Verminderung zeigte. Nachdem aus der Literatur bekannt ist, daß bei Hyperthyreose eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit besteht, muß die Ursache der Enzymaktivitätsänderung als ungeklärt betrachtet werden. Ähnlich ungeklärt ist die Ursache der Aktivitätssteigerung der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, nachdem eine Induktion des Enzyms durch erhöhte Corticosteroidspiegel bekannt ist (166); bei Hyperthyreosen liegt jedoch ein Anstieg des nicht proteingebundenen Cortisol vor (83). Der erhöhte Spiegel des Hexokinase Isoenzym II im Muskel könnte ebenfalls z.B. eine Cortisolwirkung verkörpern, und damit nicht primär als Schilddrüsenhormoneffekt anzusehen sein.

Zu danken habe ich den Ärzten der II. Medizinischen Universitätsklinik (Dir. Prof. Dr. E. Buchborn) für die bereitwillige Unterstützung der umfangreichen klinischen Untersuchungen; den Mitarbeitern von Herrn Priv.-Doz. Dr. P.C. Scriba für die freundliche Bestimmung von $PB^{127}I$ und T_3 -in vitro-Teste, sowie für die Bestimmung von Nüchtern-Cortisol und der Serumproteinbindung von 3H -Cortisol;

den Ärzten und Mitarbeitern der Radiologischen Klinik der Universität München (Dir. Prof. Dr. J. Lissner) für die Durchführung der Radiojodspeicherungsteste; Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Bottermann und Mitarbeitern für die freundliche Bestimmung der Seruminsulinspiegel; Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Dieterle und Mitarbeitern für die freundliche Bestimmung der Spiegel der nicht veresterten Fettsäuren;

Herrn Prof. Dr. M.M. Forell und seinen Mitarbeitern für die Möglichkeit in seinem Labor die Pankreasfunktionsprüfungen durchzuführen und für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse;

Herrn Dr. P. Kiefhaber für die Durchführung der Leberblindpunktionen und seine Mühe und Hilfe bei der histologischen Auswertung der Befunde;

Herrn Prof. Dr. F. Mittelbach und Herrn Dr. D. Pongratz für die Durchführung der Muskelbiopsien;

Herrn Dr. J. Nolte und Herrn Prof. Dr. D. Pette für die außerordentlich erfreuliche Zusammenarbeit und die Überlassung ihrer biochemischen Ergebnisse;

Frl. Haag für deren unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Herstellung der Tabellen und Abbildungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. P.C. SCRIBA für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die große Geduld und Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1.

Die Diagnose von Hyper- und Hypothyreosen erfolgte nach klinischen Symptomen mit Hilfe eines Punktesystems. Für Hyperthyreosen erwies sich der "Diagnostische Index" als gute Trennungsmöglichkeit zur Euthyreose, dagegen sich ein anderer diagnostischer Index für Hypothyreosen als nicht brauchbar herausstellte.

2.

Die Sicherung der Diagnose erfolgte mittels schilddrüsen-spezifischer Untersuchungsmethoden: Durch PB¹²⁷I-Bestimmung, Ermittlung des sog. freien Trijodthyronin-¹²⁵J (T₃) und Radiojodtest. Durch Multiplikation von PB¹²⁷I XT₃ erhält man den "Index der freien Schilddrüsenhormone", der z.Zt. die beste diagnostische Aussage über die Schilddrüsenfunktion erlaubt.

3.

Bei den untersuchten Hyperthyreosen fand sich eine Vermehrung des nicht proteingebundenen Cortisols im Serum.

4.

Patienten mit Hyper- und Hypothyreose zeigten eine signifikante Minderung der Glucosetoleranz, welche durch intravenöse Glucosebelastung mit gleichzeitiger Bestimmung der Blutzuckerspiegel, der Werte der nicht veresterten Fettsäuren und der Seruminsulinspiegel erfaßt wurde. Sowohl Hyperthyreosen, als auch Hypothyreosen zeigten eine Verminderung des Insulinempfindlichkeitskoeffizienten bei Insulinunterempfindlichkeit.

5.

Die Funktionsprüfung des exokrinen Pankreas zeigte bei hypothyreoten Patienten eine geringe Einschränkung der

Wasser- und Enzymabgabe, wogegen die Sekretionsleistung bei Hyperthyreosen im unteren Normbereich lag, besonders deutlich an den Amylasewerten erkennbar.

6.

An weiteren Laborbefunden zeigten die Hyperthyreosen eine Verminderung, die Hypothyreosen eine Steigerung des Serumcholesterins. Bei beiden Untersuchungsgruppen war eine vermehrte Bromthaleinretention festzustellen. Die Serumelektrolyte (Na, K, Ca) zeigten keine wesentlichen Veränderungen, bei geringgradig gegenüber der Norm erhöhten Calciumwerten. Bei Hyperthyreosen fanden wir erniedrigte Serumalbuminwerte bei gleichzeitiger Erhöhung der α_1 und α_2 -Globuline. Die Spiegel der veresterten Fettsäuren waren bei Hyperthyreosen deutlich gesenkt.

7.

Die histologische Auswertung der Leberstanzzyylinder von Hyperthyreosen zeigte in 97 % der Fälle erweiterte Sinusoide, die vom Bild der cardialen Stauung deutlich zu trennen sind.

8.

Die Bestimmung von Enzymaktivitäten in Leberstanzzyclindern von Hyperthyreosen ergab einen Aktivitätsabfall der Phosphoglucomutase ($p < 0,01$) und der Glucokinase. Dagegen wurde ein Aktivitätsanstieg der Triosephosphat-Dehydrogenase ($p < 0,005$), der Carnitin-Acetyltransferase, der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und der NADP-Malatdehydrogenase gefunden. Die in experimentellen Untersuchungen durch Schilddrüsenhormone stark induzierbare mitochondriale Glycerophosphat-Dehydrogenase zeigte bei unseren Messungen keine wesentliche Aktivitätssteigerung. Bei Hypothyreosen fanden wir einen Aktivitätsabfall der Hexokinase ($p < 0,05$), der Triosephosphat-

Dehydrogenase, der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, der NSDP-Malatdehydrogenase und der Carnitin-Acetyltransferase.

9.

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten aus dem Muskelbiopsiematerial bei Hyperthyreosen ergab eine Zunahme der Hexokinaseaktivität, wogegen die mitochondriale Glycerophosphat-Dehydrogenase, die β -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase und die Citratsynthase keine Aktivitätsänderungen zeigten.

10.

Die Korrelation des Index der freien Schilddrüsenhormone der zusammengefaßten drei Untersuchungskollektive mit der jeweils gemessenen Aktivität eines Enzyms ergibt einen Hinweis auf die individuelle periphere Ansprechbarkeit auf Schilddrüsenhormone. Diese Korrelation ergab für die Phosphoglucomutase (PGM), die Glucokinase (GK) und die Triosephosphat-Dehydrogenase (TPDH) eine schwache Signifikanz von $p < 0,1$.

11.

Die Signifikanzprüfung für die Korrelation zwischen dem Diagnostischen Index, also der klinischen Ausprägung einer Schilddrüsenfunktionsstörung und dem Index der freien Schilddrüsenhormone, also dem biologisch wirksamen Schilddrüsenhormonspiegel, war negativ.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. P.H., ADAMS, JOWSEY, J.: Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism: an experimental study. *Endocrinology* 81, 735 (1967)
2. P.H., ADAMS, JOWSEY, J., KELLY, P.I., RIGGS, B.L., KINNEY, V.R.: JONES, J.D.: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man. *Quart.J.Med.* 36, 1 (1967)
3. D., ANDREANI, MENZINGER, G., FALLUCA, F., CASSANO, C.: Immunoreactive plasmatic insulin (IRI) in hyperthyreosis and myxoedema. Effects of glucose and glucagon in intravenous injection. *Folia Endocr. (Roma)* 21, 18 (1968)
4. D., ANDREANI, MENZINGER, G., FALLUCA, F., ALIBERTI, G., TAMBURRANO, G., CASSANO, C.: Insulin levels in thyreotoxicosis and primary myxoedema: Response to intravenous glucose and glucagon. *Diabetologia* 6, 1 (1970)
5. G., AGREN, LAGERLÖF, H., BERGLUND, H.: The secretin test of pancreatic function in the diagnosis of pancreatic disease. *Acta med. Scand.* 90, 224 (1936)
6. D., AMELUNG: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. G.Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
7. P., AVOGARO, CREPALDI, G., TIENGO, A., ENZI, G., VIANELLO, A.: Carbohydrate metabolism and plasma non-esterified fatty acids in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Thyroid Research*, hsg. von Cassano, C.M. Andreoli Academic Press, New York, London, 1079 (1965)
8. E., AZERAD, LUBETZKI, J., DUPREY, J., FRIEDLER, D.: Étude de la secretion insulinique au cours de perfusions de glucose chez des sujets normaux et diabétiques. Essai de détermination d'un coefficient d'efficacité du couple insuline-glucose. *Journées Ann Diabet Hotel Dieu* 10, 157 (1969)

9. B.P. BABKIN: Secretory mechanisms of the digestive glands, 875.
Moebier (2. Ausgabe), New York (1950)
10. B. BACHMAIER: Enzymaktivitäten in Leberstanz-
zylindern von Patienten mit Schild-
drüsenfunktionsstörungen.
Dissertation Univ. München (1970)
11. P.A. BANKS, Some metabolic aspects of exocrine
JANOWITZ, H.D.: pancreatic disease.
Gastroenterology 56, 601 (1969)
12. N. BARGONI, Über den Kohlenhydratstoffwechsel
GRILLO, M.A., von mit Schilddrüse gefütterten
RINAUDO, M.T., Ratten.
STRUMIA, E.; Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.
ARESE, P., 335, 207 (1964)
FOSSA, T.:
13. N. BARGONI, Über die Glykolyse u. Glucoseneogenese
GRILLO, M.A., in der Leber von hyperthyreotischen
RINAUDO, M.T., Ratten.
FOSSA, T., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.
TOURU, M.L., 344, 42 (1966)
BOZZI, M.L.:
14. N. BARGONI, Über den Kohlenhydratstoffwechsel
GRILLO, M.A., in der Niere und im Skelettmuskel
RINAUDO, M.T., von mit Schilddrüsen oder propyl-
FOSSA, T., thiouracil gefütterten Ratten.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.
348, 303 (1967)
15. D.J. BARKER: Computer-based screening system
for patients at risk of hypo-
thyroidism.
Lancet 2, 835 (1969)
16. D.J. BARKER, Analysis of symptom patterns as a
BISHOP, J.M.: method of screening for hypo-
thyroidism.
Brit.J.Prev.Soc.Med. 24, 62 (1970)
17. H. BARTELHEIMER, Quantitative fraktionierte Pankreas-
MARING, H., saftuntersuchung bei Pankreas sowie
STIMMIG, H.J.: Gallen- und Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 33, 160 (1955)
18. A. BASS, Metabolic differentiation of
BRDICZKA, D., distinct muscle types at the level
EYER, P., of enzymatic organisation.
HOFER, S., European J. Biochem. 10, 198 (1969)
PETTE, D.:

19. J.D. BAXTER, Hypercalcemia of thyrotoxicosis.
BONDY, P.K.: Ann. intern. Med. 65, 429 (1966)
20. S.B. BEASER: Clinical states with decreased
glucose-tolerance.
Jama 199, 136 (1967)
21. W.R. BEISEL, Cortisol transport and disappearance.
DI RAIMONDO, V.C. Ann. of Internal Med. 60, 641 (1964)
FORSHAM, P.H.:
22. L. BIANCHI: Punktal-Morphologie u. Differential-
diagnose der Hepatitis.
Verlag Hans Huber, Bern (1967)
23. W.Z. BILLEWICZ, Statistical methods applied to the
CHAPMAN, R.S., diagnosis of hypothyroidism.
CROOKS, J., Quart. J. Med. 38, 255 (1969)
DAY, M.E.,
GOSSAGE, J.,
WAYNE, E.,
YOUNG, J.A.:
24. CH. BODE, Zur Eliminierung von Trübungsfehlern
GOEBELL, H., bei der Eiweißbestimmung mit der
STÄHLER, E.: Biuretmethode.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
6, 418 (1968)
25. P. BOTTERMANN, Klinische Untersuchungen über die
KOPETZ, K., Glucosetoleranz sowie Bestimmungen
DIETERLE, P., von Insulin, Trijodthyronin
SCRIBA, P.C., Bindung und der 11-Hydroxycorti-
HOCHHEUSER, W., costerone im Serum unter einer
SCHLEYPEN, K., Gestagen-Oestrogen Therapie.
HORN, K., 12. Symposium der Deutschen
DAMBACHER, M., Gesellschaft für Endokrinologie
SCHWARZ, K.: Wiesbaden 21. - 23.4.66
26. P. BOTTERMANN, A Semiautomatic method for
ERMLER, R., immunoassay of insulin and
HENNER, J.: human growth hormone.
Hormone and Metabolic Res. 3, 55
(1971)
27. I. BÖTTGER, Fluctuation of hepatic enzymes
KRIEGLER, H., important in glucose metabolism
WIELAND, O.: in relation to thyroid function.
Eur. J. Biochem. 13, 253 (1970)
28. H. BRAUN: Bestimmung der Proteinbindung
von Plasmacortisol.
Dissertation Univers. München
in Vorbereitung.

29. L.E., BRAVERMAN, ARKY, R.A., FORSTER, A.E., INGBAR, S.H.: Effect of physiological variations in free fatty acid concentration on the binding of thyroxine in the serum of euthyroid and thyrotoxic subjects. J.Clin.Invest. 48, 878 (1969)
30. D., BRDICZKA, GERBITZ, K., PETTE, D.: Localisation and function of external and internal carnitine acetyltransferases in mitochondria of rat liver and pig kidney. European J.Biochem. 11, 234 (1969)
31. D., BRDICZKA, PETTE, D., BRUNNER, G., MILLER, F.: Kompartimentierte Verteilung von Enzymen in Rattenlebermitochondrien. European J.Biochem. 5, 294 (1968)
32. S.A., BROITMAN, BONDY, D.C., YACHNIN, I.: Absorption and disposition of D-xylose in thyrotoxicosis and myxedema. New England J. of Medicine 270, 333 (1964)
33. J.R., BRONK: The influence of thyroxine and related compounds on oxidative rate and efficiency of phosphorylation in liver mitochondria and sub-mitochondrial particles. Ann.N.Y.Acad.Sc. 86, 494 (1960)
34. J.R., BRONK,: Some actions of thyroxine on oxidative phosphorylation. Biochem.Biophys.Acta 37, 327 (1960)
35. E., BRUNNER: Über Störungen des Enzymhaushalts bei Patienten mit Thyreototoxicose. Wien.klin.Wschr. 77, 119 (1965)
36. F.H., BRUNS, BROSSWITZ, E., DENNEMANN, H., HORN, H.D., NOLTMANN, E.: Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle. Klin.Wschr. 39, 342 (1961)
37. K.D., BUCHANAN, MCKIDDIE, M.T.: The normal insulin response to glucose. The relationship between blood sugar and plasma insulin. Diabetologia 3, 460 (1967)

38. Th., BÜCHER,
LUH, W.,
PETTE, D.: Einfache und zusammengesetzte Tests
mit Pyridinnucleotiden.
In: Hoppe-Seyler/Thierfelder,
Handbuch der physiologisch- und
pathophysiologisch-chemischen
Analyse Bd. VI/A, 292
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, New York (1964)
39. H.B., BURCH,
LOWRY, O.H.,
PADILLA, A.M.,
COMES, A.M.: Effects of riboflavin deficiency and
realimentation on flavin enzymes
of tissue.
J.Biol.Chem. 223, 29 (1956)
40. P., BURTON,
EVANS, D.G.,
HARPER, A.A.: Prüfung der menschlichen Pankreas-
funktion mit Hilfe der Analyse des
Duodenalinhaltcs nach Verabreichung
von Sekretin und Pankreocymmin.
Gut 1, 111 (1960)
41. P., BURTON,
HAMMOND, E.M.,
HARPER, A.A.,
HOWAT, H.T.,
OLCESKY, S.,
VARLEY, H.: Der Gebrauch von Sekretin und Pan-
kreocymmin in der Humanmedizin. Der
Wert auslösender Serumenzyntests
zusammen mit Glucose-Toleranztest
in der Diagnostik von Pankreas-
erkrankungen.
Gastroenterologia, Basel 86, 463
(1956)
42. G., COPINSCHI,
LECLERCQU, R.,
BRUNO, O.D.,
CORNIL, A.: Sécrétion de cortisol dans
l'hyperthyroïdie.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 162, 1248
(1968)
43. J.P., CORREIA,
BARROS, F.: Untersuchungen zur Prüfung der
Pankreasfunktion im Sekretin und
Pankreocymmin.
Z. Gastroenterologie 1, 236 (1963)
44. S.R., CRESPIN,
GREENOUGH, W.B.,
STEINBERG, D.: Stimulation of insulin secretion
by infusion of free fatty acids.
J.Clin.Invest. 48, 1934 (1969)
45. W., CREUTZFELDT: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und
Therapie der Erkrankungen des
exokrinen Pankreas.
Stuttgart (1964)
46. J., CROOKS,
MURRAY, I.P.C.,
WAYNE, E.J.: Statistical methods applied to
the clinical diagnosis of
thyreotoxicosis.
Quart.J.Med. 28, 211 (1959)

47. M., DAMBACHER,
VITTALI, H.P.
SCRIBA, P.C.,
BOTTERMANN, P.
SCHWARZ, K.: Histologisch-morphometrische,
blutchemische und röntgenologische
Skelettveränderungen bei Hyper-
thyreosen.
12. Symposion d.Dt.Ges.f. Endokri-
nologie Wiesbaden 21.-23. April 1966
48. P., DIETERLE,
EYMER, K.P.,
KIEFHABER, P.,
SCRIBA, P.C.,
SCHWARZ, K.: Neuere diagnostische Möglichkeiten
zur Erfassung eines latenten
Diabetes mellitus.
12. Symposion d.Dt.Ges.f. Endokri-
nologie Wiesbaden 21.-23. April 1966
49. P., DIETERLE,
WÜLFERT-HEL-
DRICH, C.,
HENNER, J.,
SCHWARZ, K.: Erfahrungen mit einer kalorime-
trischen Methode zur Bestimmung
der nicht veresterten Fettsäuren
im Serum.
Z.Klin.Chem. 5, 153 (1968)
50. P., DIETERLE,
BOTTERMANN, P.,
LANDGRAF, R.,
SCHWARZ, K.,
SCRIBA, P.C.: Der Kohlehydratstoffwechsel bei
Schilddrüsenfunktionsstörungen.
Med. Klinik 64, 489 (1969)
51. P., DIETERLE,
HORN, K.: Frühstadien des Diabestes mellitus
und ihre Erkennung.
Monatskurse für die ärztliche
Fortbildung 2, 357 (1970)
52. J.W., DOAR,
STAMP, T.C.,
WYNN, V.,
ANDYA, T.K.: Effects of oral and intravenous
glucose loading in thyrotoxicosis.
Studies of plasma glucose, free
fatty acid, plasma insulin and
blood pyruvate levels.
Diabetes. 18, 633 (1969)
53. H.P., DOONER,
PARADA, J.,
ALIGAGA, C.,
HOYL, C.: The liver in thyrotoxicosis.
Arch.intern.med. 120, 25 (1967)
54. D.A., DREILING,
JANOWITZ, H.D.: The exocrine pankreas.
Ciba foundation symposion London
1962
55. J., DUPRÉ: Regulation of the secretions of
the pancreas.
Ann. Rev. Med. 21, 299 (1970)

56. W.P., DYCK: Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man. Gastroenterology 58, 532 (1970)
57. R.P., EATON, Relationship between free fatty acid turnover and total body oxygen consumption in the euthyroid and hyperthyroid states. J.Clin.Invest. 44, 247 (1965)
58. H., ELRICK, Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin. J.Clin.Endocr. 21, 387 (1961)
59. R., FAYTON, Plasma NEFA in hyperthyroid states. J.Clin.Invest. 38, 275 (1959)
60. M.M., FORELL, Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. DMW 25, 1128 (1965)
61. M.M., FORELL: Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas. Pankreas-Diabetes, 3. Bad Mergentheimer Stoffwechsel-Tagung, S.27 hg. W. Boecker, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1965)
62. M.M., FORELL, Lebererkrankungen und exocrine Pankreasfunktion. DMW 32, 1413 (1967)
63. M.M., FORELL: Funktionsdiagnostik des Pankreas - Bedeutung von Fermentbestimmung in Urin, Stuhl und Serum-Cholezystokinin-Sekretin Test. Therapie Woche 19, 551 (1969)
64. H.L., FOSS, The pathogenesis of crisis and death in hyperthyroidism. J.Amer.med.Ass. 113, 1090 (1939)
65. I.B., FRITZ: Carnitine and its role in fatty acid metabolism. Adv.Lipid.Res. 1, 285 (1963)
66. H., FUNAHASHI: Studies of ultrastructural changes in liver cells. I.Hyperthyroidism. Jap.Arch.Intern.Med. 14, 1 (1967)

67. N.R., GREENBERG, MILLIGAN, F.D., de GROOT, L., ISSELBACHER, K.J.:
Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of congestive heart failure.
Amer.J.Med. 36, 840 (1964)
68. J.B., GROSS, COMFORT, M.W., WOLLAEGER, E.E., POWER, M.H.:
External pancreatic function in primary parenchymatous hepatic disease as measured by analysis of duodenal contents before and after stimulation with secretin.
Gastroenterology 16, 151 (1950)
69. W., GUDER:
Zur Regulation der Cholesterinsynthese: Schilddrüsenfunktion und HMG-CoA Reductase der Rattenleber.
Dissertation München (1967)
70. C.N., HALES, RANDLE, P.J.:
Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem.J. 88, 137 (1963)
71. C.N., HALES, HYAMS, D.E.:
Plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests in thyrotoxicosis.
Lancet 2, 69 (1964)
72. C.N., HALES, GREENWOOD, F.C., MITCHELL, F.L., STRAUSS, W.T.:
Blood-glucose, plasma-insulin and growth hormone concentrations of individuals with minor abnormalities of glucose tolerance.
Diabetologia 4, 73 (1968)
73. A.A., HARPER, BLAIR, E.L., SCRATCHERD, T.:
The exocrine pancreas.
Ciba Foundation Symposium London (1962)
74. C.W., HAVARD, SALDANHA, V.F., BIRD, R., GARDNER, R.:
Adrenal function in hypothyroidism.
Brit.Med.J. 1, 337 (1970)
75. C.R.C., HEARD, HENRY, P.A.J.:
Glucose tolerance and insulin sensitivity.
Clin.Sci. 27, 37 (1969)
76. C.O., HEBB:
Relation between the blood sugar concentration and the exocrine function of the pancreas.
Arch.internat.pharmacodyn. et de thérap. 52, 33 (1935)

77. C.O., HEBB: The effect of injected insulin on the storage of glycogen in the pancreas and liver.
Quart.J.Exper.Physiol. 27, 237 (1938)
78. L., HEILMEYER: Blutfarbstoffwechselstudien.
3. Mitteilung: Blutmauserung und Leberfunktion beim Morbus Basedow.
Dtsch.Arch.klin.Med. 171, 515 (1931)
79. H.G., HEINZE, FREY, K.W., SCRIBA, P.C.: Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik im bayerischen Jodmangelgebiet.
Fortschritte a.d. Gebiete der Röntgenstrahlen u.d. Nuclearmedizin, 108, 596 (1968)
80. H.G., HEINZE, BECKEBANS, J., FREY, K.W., PABST, H.W., RICHTER, J., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.: Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma.
Fortschritte a.d. Gebiet der Röntgenstrahlen u.d. Nuclearmedizin, 110, 717 (1969)
81. B., HESS, BRANO, K.: Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons.
10. Sympos. Dt.Ges. Endokrinologie, hg. E. Klein, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 76, (1964)
82. F.L., HOCH: Rapid effects of a subcalorigenic dose of l-thyroxine on mitochondria.
J. Biol.Chem. 241, 524 (1966)
83. W., HOCHHEUSER, MARGUTH, F., MÜLLER-BARDORFF, M., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C., THIELE, H.: Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol bestimmt durch Dextrangelfiltration.
Klin.Wschr. 47, 300 (1969)
84. G.G., HOFFMANN: Vergleichende Untersuchungen über klinische Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus unter Berücksichtigung der Wirkung von Corticosteroiden auf die intravenöse Glucosebelastung.
Dissertation Univ. München 1966

85. C.D.,HOLDSWORTH
BESSER, G.M.: Influence of gastric emptying-rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease.
Lancet II , 700 (1968)
86. K., HORN,
SCRIBA, P.C.: Zur PB¹²⁷I Bestimmung.
Technicon Symposion 70, Bad Homburg, (1970), Sonderdruck R Nummer
87. K.,HORN,
SCRIBA, P.C.: Klinisch-chemische Schilddrüsen-funktionsdiagnostik.
I.Bestimmung des proteingebundenen Jods im Serum (PB¹²⁷I).
Mitteilungen Dt.Ges.f.Klin.Chem. No. 5, 3 (1970)
88. K., HORN,
HENNER, J.
SCRIBA, P.C.: Klinisch-chemische Schilddrüsen-funktionsdiagnostik.
II.Automatisierter T₃-in vitro-Test.
Mitteilungen Dt.Ges. Klin.Chem. No. 2, 29 (1971)
89. R.D.,HORNRICHTER,
BROWN, J.: Relationship of glucose tolerance to hepatic glucokinase activity.
Diabetes 18, 257 (1969)
90. K.J., HÜTHER,
SCHOLZ, H.R.: Die Serumaktivitäten der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen bei Schilddrüsenüberfunktion.
DMW 10, 498 (1970)
91. I.M., JACKSON: The effect of hypothyroidism on glucose tolerance and insulin metabolism.
J.Endocrin. 47, 257 (1970)
92. J.E., JORPES,
MUTT, V.: Die Anwendung von Sekretin und Cholecystokinin-Pankreocymmin.
Klin.Wschr. 13, 661 (1962)
93. J.E., JORPES,
MUTT, V.: Cholecystokinin (CCK).
Physiologie und klinische Anwendung.
Klin.Wschr. 48, 65 (1970)

94. B., KADENBACH: Der Einfluß von Thyroidhormonen in vivo auf die oxidative Phosphorylierung und Enzymaktivitäten in Mitochondrien.
Biochem.Zeitschr. 344, 49 (1966)
95. H.J., KARL,
DECKER, W.: Untersuchungen über Sekretion und Abbau von Cortisol bei Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose.
10. Symp.Dt.Ges. Endocrinol.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 198 (1964)
96. H.M., KATZEN,
SCHIMKE, T.: Studies on isoenzymes of hexokinase in animal tissues.
Ann., New York Acad. Sci. 151, 332 (1968)
97. F., KLUGE,
GERB, A.C.,
BOSS, N.,
FAHLBUSCH, R.,
SCRIBA, P.C.: Eine verbesserte fluorimetische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz.
Klin.Wschr. 48, 929 (1970)
98. K., KREINES,
JETT, M.,
KNOWLES, H.C.: Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus.
Diabetes 14, 740 (1965)
99. H.L., KRÜSKEMPER,
GILLICH, K.H.,
ZEIDLER, U.,
ZIELSKE, F.: Enzymaktivitäten im Serum bei Störungen der Schilddrüsenfunktion.
DMW 22, 1099 (1968)
100. V., KUBISTA,
KUBISTORA, J.,
PETTE, D.: Thyroid hormone induced pattern of energy-supplying metabolism of fast (white) slow (red), and heart muscle of the rat.
European J. Biochem. 18, in press (1971)
101. B.A., LAMBERG: Glucose metabolism in thyroid disease.
Acta med.Scand. 178, 351 (1965)
102. Y.P., LEE,
LARDY, H.A.: Influence of thyroid hormones on L- α -glycerol-phosphat dehydrogenase and other dehydrogenases in various organs of the rat.
J. Biol.Chem. 240, 1427 (1965)

103. C.M., LEEVY,
BENDER, J.,
SILVERBERG, M.,
NAYLOR, J.:
Physiology of dye extraction by
the liver: Comparative studies of
sulfobromophthalein and indo-
cyanine green.
Ann. N.Y.Acad. Sci. 111, 161 (1963)
104. P., LEHNERT,
STAHLHEBER, H.,
FORELL, M.M.,
DOST, F.H.,
FRITZ, H.,
HUTZEL, M.,
WERLE, E.:
Bestimmung der Halbwertszeit von
Secretin.
Klin.Wschr. 47, 1200 (1969)
105. P., LEHNERT,
STAHLHEBER, H.,
FORELL, M.M.,
DOST, F.H.,
FRITZ, H.,
HUTZEL, M.,
WERLE, E.:
Bestimmung der Halbwertszeit von
Cholezystokinin.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.
351, 983 (1970)
106. A.N., LIULKA:
Functional state of the liver
and adrenal cortex in patients
with thyreotoxicosis.
Vrach.Delo 5, 122 (1966)
107. H., LOSSE,
ZUMKLEY, H.:
Untersuchung über Elektrolyt- und
Wassergehalt von Erythrozyten bei
Hyperthyreose.
Med. Welt 33, 1717 (1964)
108. R., LUFT,
CERASI, E.:
An analogue computer model for
the glucose-insulin interrela-
tionship.
Acta Diabet Lat (Suppl.) 1, 264
(1968)
109. D.F.A., LUSTER-
MANS,
SMALS, A.G.H.:
Hypercalcemia and hyperthyroidism.
Nederl. T. Geneesk. 113, 2034
(1969)
110. L., MACHO:
The influence of endocrine glands
on carbohydrate metabolism.
II. Glucose tolerance and clea-
rance of glucose in healthy sub-
jects and in patients with hypo-
and hyperthyroidism.
Acta Med. Scand. 160, 485 (1958)
111. N.F., MACLAGAN,
RUNDLE, F.F.:
Liverfunction in thyreotoxicosis.
Quart. J. Med. 2, 215 (1940)

112. W.J., MALAISSE, MALAISSE-LAGAE, F., McCRAW, E.F.: Effects of thyroid function upon insulin secretion. The Journal of the American Diabetes Association 16, 643 (1967)
113. C., MALHERBE, HELLER, F., de GASPARO, M., de HERTOGH, R., HOET, J.J.: Insulin response during prolonged glucose infusion. J.Clin.Endocr. 30, 535 (1970)
114. B.H., MARKS, KIEM, J., HILLS, A.G.: Endocrine influences on fat and carbohydrate metabolism in man. I. Effect of hyperthyroidism on fasting serum NEFA and its response to glucose ingestion. Metabolism 9, 1133 (1960)
115. I., MARSCHNER: Dissertation Univ. München 1971
116. F.I.R., MARTIN, PEARSON, M.J., STOCKS, A.E.: Glucose tolerance and insulin insensitivity. Lacet 1, 1285 (1968)
117. C., MARTIUS, HESS, B.: The mode and action of thyroxine. Arch. Biochem. 33, 486 (1951)
118. D.B., McCORMICK: The intracellular localization, partial purification and properties of flavokinase from rat liver. J.Bio.Chem. 237, 959 (1962)
119. W.T., McELROY, jr., SIEFERT, W.L., SPITZER, J.J.: Relationship of hepatic uptake of free fatty acids to plasma concentration. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 104, 20 (1960)
120. L.A., MENAHAN: The role of thyroid function in the metabolism of perfused rat liver with particular reference to gluconeogenesis. Europ.J.Biochem. 10, 188 (1969)
121. W., MENG, MENG, S., KNOKE, M., HENDRIK, A., MÄNNCHEN, E., BAUFELD, W.: Bedeutung u. Wertigkeit einiger Verfahren zur Schilddrüsendiagnostik. Deutsch Gesundh. 24, 2023 (1969)

122. G., MENGHINI Probleme der Leberbiopsie. In: Fortschritte der Gastroenterologie, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin, 222 (1960)
123. G., MENZINGER, FALLUCA, F., ALIBERTI, G., TAMBURRANO, G., ANDREOLI, M.: Behavior of the insulin like activity of the blood in response to overloading with glucose and glucagon in hypothyroidism and hyperthyroidism. Folia Endocr.(Roma) 11, 104 (1968)
124. R., METZ, FRIEDENBERG, R.: Effects of repetitive glucose loads on plasma concentrations of glucose, insulin and free fatty acids; paradoxical insulin responses in subjects with mild glucose intolerance. J.Clin.Endocr. 30, 602 (1970)
125. W.R., MIDDLETON, THOMPSON, G.R.: Steatorrhoea in hyperthyroidism. Gut 2, 725 (1968)
126. E., MODIGLIANI: Glycoregulation and thyrotoxicosis: insulin secretion during arginine perfusion; role of catecholamines. Journees Ann.Diabet.Hotel Dieu 10, 251 (1969)
127. C., MOSES, SUNDER, H.J., VESTER, J.W., DANOWSKI, T.S.: Effects of thyroid hormone excesses on lipids and other blood and serum solutes. Metabolism 13, 717 (1964)
128. E.R., MOVITT, GERSTL, B., DAVIS, A.E.: Needle liver biopsy in thyrotoxicosis Arch.Intern.Med. 21, 729 (1953)
129. I.P., MURRAY: Detecting hypothyroidism. Lancet 1, 577 (1969)
130. J.D., MYERS, BRANNON, E.S., HOLLAND, B.C.: A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. J.clin.Invest. 29, 1069 (1950)
131. A., NADEAU, ZAHND, O.R.: Coefficient of efficiency of endogenous circulating insulin. Diabetologia 2, 49 (1969)

132. J., NOLTE,
PETTE, D.,
BACHMAIER, B.,
KIEFHABER, P.,
SCHNEIDER, H.,
SCRIBA, P.C.:
Enzyme response to thyrotoxicosis
and hypothyroidism in human liver
and muscle: comparative aspects.
Running title: Thyroid hormone
dependent enzyme activity in liver
and muscle.
Europ.J.clin.Invest., in Vorbe-
reitung
133. D., NORMAN,
HIESTAND, W.A.:
Hormones and sugar penetration in
skeletal muscle.
Comp.Biochem.Physiol. 1, 167 (1960)
134. D., PETTE:
Plan u. Muster im zellulären Stoff-
wechsel.
Naturw. 52, 597 (1965)
135. D., PETTE:
Aktivitätsmuster u. Ortsmuster von
Enzymen des energieliefernden Stoff-
wechsels. Praktische Enzymologie,
Current Problems in Clinical Bio-
chemistry.
hsg. v. Schmidt, F.W.
Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart,
Vol. 1 (1968)
136. R.B., PFEFFER,
HINTON, J.W.:
Some relationships between adrenal
medullary and cortical substances
and exocrine function of the pan-
creas in man.
Gastroenterology 31, 747 (1956)
137. A.H., PHILLIPS,
LANGDON, R.G.:
The influence of thyroxine and other
hormones on hepatic TPN-cytochrom
reductase activity.
Biochem.Biophys.Acta 19, 380 (1956)
138. D., PORTE, jr.,
PUPO, A.A.:
Insulin responses to glucose:
evidence for a two pool system in ma
J.clin.Invest. 48, 2309 (1969)
139. L., PROSKY,
BURCH, H.B.,
BEJRABLAYA, D.,
LOWRY, O.H.,
COMBS, A.M.:
The effect of galactoflavin on rivo-
flavin enzymes and coenzymes.
J.Ciol.Chem. 239, 2691 (1964)
140. P.J., RANDLE,
GARLAND, P.B.,
HALES, C.N.,
NEWSHOLME, E.A.:
The glucose-fatty-acid cycle.
Its role in insulin sensivity and
the metabolic disturbances of dia-
betes mellitus.
Lancet I, 785 (1963)

141. J., RICHTER,
BECKERBANS, J.,
FREY, K.W.,
SCHWARZ, K.,
SCRIBA, P.C.:
Schilddrüsenfunktion bei sogenannter
enthyreoter Struma.
MMW 50, 2625 (1967)
142. H., RICHTER:
Erfahrungen mit der Reflexometrie
in der Diagnostik von Schild-
drüsenfunktionsstörungen.
Deutsch.Gesundh. 22, 1592 (1967)
143. RICHTERICH:
Enzymopathologie, Enzyme in Klinik
u. Forschung.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1958)
144. R.S., RIVLIN,
LANGDON, R.G.:
Regulation of hepatic FAD levels by
thyroid hormone.
Advances in Enzyme Regulation,
hsg. von G. Weber 4, 45
Pergamon Press, Oxford (1966)
145. W., ROMAN,
FAVILLA, I.:
The usefulness of serum trypsin
tests.
Enzymologia 26, 249 (1963)
146. R. RÖSSLE:
Über die Veränderungen der Leber
beim M. Basedow.
Virchow Arch.path.Anat. 291, 1 (1933)
147. J., RUDICK:
Glucagon, blood glucose, and
pancreatic exocrine secretion.
Gastroenterology 58, 130 (1970)
148. M., SAITO,
AIBI, I.,
KAWAZURA, M.,
FUKUYAMA, Y.:
Creatinephosphokinase levels in
hypothyroidism.
Lancet II, 252 (1963)
149. L.A., SALAMONSEN,
SMITH, J.R.,
ARCUS, A.C.,
ESPINER, E.A.,
BEAVEN, D.W.:
Plasma insulin in disorders of
carbohydrate metabolism.
New Zealand med.J. 70, 231 (1969)
150. F., SANDHOFER,
SAILER, S.,
BRAUNSTEINER, H.:
Fettsäure u. Triglyceridumsatz bei
Schilddrüsenüberfunktion.
Klin.Wschr. 44, 1389 (1966)

151. F., SANDHOFER,
SAILER, S.,
BAUNSTEINER, H.: Plasmalipide bei Störungen der
Schilddrüsenfunktion des Menschen.
Klin.Wschr. 44, 433 (1966)
152. J.C., SAVOIE,
JUNGERS, P.: Intracellular potassium in hypo-
thyroidism.
Thyroid research, hsg. v.
Cassano C., M. Andreoli, Academic
Press New York-London 1065 (1965)
153. H., SCHMALBRUCH: Die quergestreiften Muskelfasern
des Menschen.
Ergeb.Anat. Entw. 43, 7 (1970)
154. H. SCHÖN: Die intraduodenale Enzymbestimmung
als direkte Pankreasfunktions-
prüfung.
Aus: K.Heinkel, H.Schön, Pathoge-
nese, Diagnostik, Klinik und
Therapie der Erkrankungen des exo-
krinen Pankreas, 139.
Europäisches Pancreas Symposion,
Erlangen (1963)
155. P.C., SCRIBA,
SCHWARZ, K.,
HOFMANN, G.G.: Vergleich klinischer Methoden zur
Erfassung des latenten Diabetes
mellitus.
DMW 21, 753 (1966)
156. P.C., SCRIBA: Zur klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
MMW 33, 1609 (1966)
157. P.C., SCRIBA,
LANDGRAF, R.,
HEINZE, H.G.,
SCHWARZ, K.: Bestimmung der Bindung von Tri-
jodthyronin an Serumproteine
mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin.Wschr. 2, 69 (1966)
158. P.C., SCRIBA: Zur klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik.
MMW 33, 1609 (1966)
159. P.C., SCRIBA: Die diagnostische Wertigkeit des
Trijodthyronin-Test.
DMW 28, 1455 (1969)
160. P.C., SCRIBA,
GERB, A.C.,
KLUGE, F.,
BOSS, N.,
MÜLLER, O.A.: Eine verbesserte fluorimetrische
Cortisolbestimmung.
Z.Anal.Chemie 252, 284 (1970)
161. P.C., SCRIBA,
SCHWARZ, K.: Schilddrüsenkrankheiten.
In: Endokrinologie für die Praxis,
Verlag Lehmann, München (1970)

162. B.H., SCRIBNER,
CAILLOUETTE, J.C.: Improved method for the bedside
determination of bicarbonate in
Serum.
J. Amer. Med. Ass. 155, 644 (1954)
163. G., SEGRE,
TURCO, G.,
CERASA, F.: Essay of a compartmental analysis
of blood glucose and insulin
relationships in man.
Acta diabet lat (Suppl.) 1, 276
(1968)
164. H.S., SELTZER,
ALLEN, E.W.,
HERRON, A.L.,
BRENNAN, M.T.: Insulin secretion in response to
glycemic stimulus: relation to
delayed initial release to carbo-
hydrate intolerance in mild
diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 46, 323 (1967)
165. A. SESSO,
VALERI, V.,
JUNQUERA, L.C.U.: Action of thyroxine and cortisone
on the secretory activity of the
pancreatic acinar cell of the
hypophysectomized rat.
Pflügers Archiv 277, 473 (1963)
166. E., SHRAGO,
LARDY, H.A.,
NORDLIE, R.C.,
FOSTER, O.B.: Metabolic and hormonal control
of phosphoenolpyruvate carboxy-
kinase and malic enzyme in rat
liver.
J. Biol. Chem. 238, 3188 (1963)
167. SMEJKALOVA,
PRAZAKOVA, E.;
SMEJKAL, V.: Die Aktivität der Glutamino-
oxalacetat- und Glutaminpyruvat-
Transaminasen im Serum und in den
Leukozyten von Patienten mit
Hyper- und Hypothyreosen, sowie die
Wirkung des Thyroxins auf die Ak-
tivität der Glutaminoxalacetat-
Transaminase in vitro.
Endokrinologie 50, 66 (1966)
168. R.H., SMITH,
WILLIAMS-
ASHMAN, H.G.: The influence of thyroxine on
the enzymic activity of rat tissue.
Biochem. Biophys. Acta 7, 295 (1951)
169. E.K.M., SMITH,
SAMUEL, P.D.: Abnormalities in the sodium pump
of erythrocytes from patients
with hyperthyroidism.
Clin. Sci. 38, 49 (1970)
170. H., STAHLHEBER,
FORELL, M.M.: Moderne Funktionsdiagnostik in
der Gastroenterologie.
Materia medica Nordmark 5, 273
(1969)

171. R., STERNHEIMER: The effect of a single injection of thyroxin on carbohydrates, protein and growth in the rat liver. *Endocrinology* 25, 899 (1939)
172. D.C.H., SUN, SHAY, H.: Der Pankreozy-m-Sekretintest. Untersuchung der Serumenzyme des Duodenalinhalt bei der Diagnose von Pankreaserkrankungen. *Gastroentology* 38, 570 (1960)
173. D.F., TAPLEY: Mode of action of thyroxine. *Mayo Clin. Proc.* 39, 626 (1964)
174. R.G., TWY-CROSS, MARKS, V.: Symptomatic hypercalcaemia in thyrotoxicosis. *Brit.Med.J.* 2, 701 (1970)
175. T., URETA, RADOJKOVIC, J., NIEMEYER, H.: Inhibition by catecholamines of the induction of rat liver glucokinase. *J. Biol.Chem.* 245, 4819 (1970)
176. A.I., VINIK: Studies on raised free fatty acids in hyperthyroidism. *Metabolism* 19, 93 (1970)
177. H., WEBER: Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. *Dtsch.Med.Wschr.* 26, 1170 (1965)
178. F., WESSELS, JUNGE-HÜLSING, G.: Untersuchungen zur Natriumpermeabilität der Erythrozyten bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. *Med.Welt* 18, 3027 (1967)
179. J.F., WILBER, UTINGER, R.D.: The effect of glucocorticoids on thyreotropin secretion. *J.Clin.Invest.* 48, 2096 (1969)
180. R.S., YALOW, BERSON, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J.Clin.Invest.* 39, 1157 (1960)
181. R., ZAJTCHUK: The relationship between blood glucose levels and external pancreatic secretion in man. *J. Trauma* 9, 629 (1969)

182. K.L., ZIERLER: Diffusion of aldolase from rat skeletal muscle. An index of membrane permeability. Amer.J. Physiol. 190, 201 (1957)
183. A.R., ZLATKINA: Changes in the content of some blood enzymes in thyrotoxicosis. Probl.Endokrin. (Moskva) 13, 9 (1967)

LEBENS LAUF

Am 14. April 1947 wurde ich in München als Sohn des Dipl.Ing. Dr. Wilhelm Schneider und seiner Ehefrau Johanna Schneider, geborene Englert, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule an der Gebelestraße in München trat ich in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Luitpold-Gymnasium in München ein, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität München das Medizinstudium und bestand im Oktober 1967 die naturwissenschaftliche, im März 1969 die ärztliche Vorprüfung.

Im Frühjahr 1972 werde ich die ärztliche Prüfung ablegen.

